

# Drogas: utilizações terapêuticas

**Dossier temático**



**AS OPINIÕES EXPRESSAS NOS DIFERENTES  
CAPÍTULOS VINCULAM APENAS OS RESPETIVOS  
AUTORES E NÃO REFLETEM NECESSARIAMENTE  
A POSIÇÃO OFICIAL DO SICAD**

## **FICHA TÉCNICA**

Título: *Drogas: utilizações terapêuticas. Dossier temático*

Organização: Vasco Calado

Participação: Adam Aronovich, Albino Oliveira-Maia, Ana Paula Duarte, Ângelo Luís, Carolina Seybert, Cristina Aguiar, Debora Gonzalez, Eugenia Gallardo, Frederico Magalhães, Gonçalo Cotovio, Joana Gonçalves, Mafalda Pinto Ribeiro, Maria Carmo Carvalho, Mário Barroso, Pedro Mota, Ricardo Dinis-Oliveira, Rita Navarro, Rute Rocha, Tiago Rosado.

Arranjo gráfico: Liliana Ferreira

Imagem de capa: fotografia de Vasco Calado

Layout: SICAD / EMSI

Editor: Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências

Morada: Parque de Saúde Pulido Valente. Alameda das Linhas de Torres, 117, Edifício SICAD, 1750-147 Lisboa

Edição: Dezembro de 2023

ISBN: 978-989-35428-2-8



Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências

# **Drogas: utilizações terapêuticas**

**Dossier temático**

Dezembro de 2023



# Índice

<b>NOTAS BIOGRÁFICAS DOS AUTORES .....</b>	<b>7</b>
<b>PREÂMBULO.....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUÇÃO: EXPECTATIVAS E DESAFIOS DA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE DROGAS ILÍCITAS .....</b>	<b>13</b>
<b>USO CLÍNICO DE SUBSTÂNCIAS PSICADÉLICAS: DA INVESTIGAÇÃO A NÍVEL MUNDIAL AO CONTEXTO ATUAL EM PORTUGAL ..</b>	<b>19</b>
NOTA INTRODUTÓRIA .....	20
MODELO DE TRATAMENTO .....	21
RESUMO DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA DO USO CLÍNICO DE PSICADÉLICOS .....	23
CONTEXTO ATUAL EM PORTUGAL .....	28
CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS.....	29
<b>A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA COM PSICADÉLICOS EM ADIÇÕES.....</b>	<b>35</b>
<b>A PSILOCIBINA E AS SUAS UTILIZAÇÕES TERAPÊUTICAS.....</b>	<b>45</b>
INTRODUÇÃO .....	46
INVESTIGAÇÃO CLÍNICA COM PSILOCIBINA E A SUA EFICÁCIA.....	47
CONCLUSÃO .....	53
<b>CETAMINA NA DEPRESSÃO FARMACORRESISTENTE: O QUE ESPERAR .....</b>	<b>57</b>
INTRODUÇÃO .....	58
CONTEXTO HISTÓRICO .....	59
MECANISMO DE AÇÃO DA CETAMINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO .....	60
EFICÁCIA DA CETAMINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO.....	60
VIAS E REGIMES DE ADMINISTRAÇÃO DA CETAMINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO .....	62
SEGURANÇA DA CETAMINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO .....	63
A EXPERIÊNCIA PIONEIRA DO SERVIÇO DE PSIQUIATRIA DO HBA.....	64
O FUTURO DA TERAPIA COM CETAMINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO .....	66

<b>AYAHUASCA: UMA NOVA SUBSTÂNCIA PSICOATIVA OU UMA NOVA ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO? .....</b>	<b>69</b>
INTRODUÇÃO .....	70
AUMENTO DO CONSUMO DE <i>AYAHUASCA</i> , UMA PREOCUPAÇÃO MUNDIAL? .....	72
EFEITOS TÓXICOS ASSOCIADOS AO CONSUMO DE <i>AYAHUASCA</i> .....	72
PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS ASSOCIADAS À <i>AYAHUASCA</i> .....	73
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	75
<b>OS EFEITOS TERAPÊUTICOS DA AYAHUASCA: UM ESTUDO QUALITATIVO SOBRE OS PROCESSOS PSICOLÓGICOS ENVOLVIDOS NO ALÍVIO DA DEPRESSÃO E DO LUTO .....</b>	<b>79</b>
INTRODUÇÃO .....	80
O POTENCIAL TERAPÊUTICO DA <i>AYAHUASCA</i> .....	82
UMA INVESTIGAÇÃO QUALITATIVA DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DA <i>AYAHUASCA</i> NA DEPRESSÃO E NO LUTO CONDUZIDA NO <i>TEMPLE OF THE WAY OF LIGHT (TOWL)</i> NO PERÚ .....	85
CONCLUSÃO .....	96
<b>CANABINOIDES: UMA NOVA REALIDADE TERAPÊUTICA, MAS AINDA COM MUITA CONTROVÉRSIA.....</b>	<b>103</b>
INTRODUÇÃO .....	104
APROVAÇÃO PARA COMERCIALIZAÇÃO E ENQUADRAMENTO LEGAL .....	105
CANABINOIDES E APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS .....	106
EFEITOS ADVERSOS: BREVE RESUMO .....	111
CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPETIVAS FUTURAS .....	111

## Notas biográficas dos autores

### **ADAM ARONOVICH**

Licenciado em Psicologia e em Ciência Cognitiva, Mestre e Doutorando em Antropologia Médica na Universitat Rovira i Virgili (Espanha). Investigador no Medical Anthropology Research Center (MARC-URV) na área da Antropologia Médica e Psiquiatria Cultural. Colabora regularmente com instituições como a ICEERS, a Beckley Foundation e o Centre for Psychedelic Studies – Imperial College (Reino Unido). Vive e desenvolve trabalho na Amazônia peruana.

### **ALBINO OLIVEIRA-MAIA**

Licenciado e doutorado em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Desenvolveu trabalho doutoral e pós-doutoral em Neurociência na Universidade de Duke (EUA) e no Programa de Neurociências Champalimaud, em Lisboa. Mestre em Saúde Pública pela Universidade de Harvard. Após completar o internato em Psiquiatria, exerceu atividade como médico psiquiatra até 2019. Dirige a Unidade de Neuropsiquiatria dos Centros Clínico e de Investigação da Fundação Champalimaud, onde é médico psiquiatra e investigador principal. É também professor de Psiquiatria e Neurociência na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, coordenador do Grupo de Trabalho de Psiquiatria do Gabinete para a Prova Nacional de Acesso, e Vice-Presidente da Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental.

### **ANA PAULA DUARTE**

Professora Catedrática da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior e Investigadora no Centro de Investigação em Ciências da Saúde, na área das plantas medicinais e das suas propriedades biológicas.

### **ÂNGELO LUÍS**

Professor Auxiliar Convidado do Departamento de Química e Investigador Auxiliar do Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior na área da fitoquímica e avaliação das propriedades de compostos bioativos.

**CAROLINA SEYBERT**

Psicóloga clínica licenciada no ISPA, em Lisboa. Durante o doutoramento na Universidade de Ulm (Alemanha), no qual analisou técnicas de intervenção e processos psicoterapêuticos, esteve um ano como investigadora no Massachusetts General Hospital (Harvard Medical School). Fez formação em psicoterapia psicanalítica no Washington Centre for Psychoanalysis (EUA). O seu trabalho pós-doutoral na área dos processos psicoterapêuticos foi realizado em Berlim, na International Psychoanalytic University. Após regressar a Portugal, deu aulas no ISPA e completou um segundo trabalho pós-doutoral na Unidade de Neuropsiquiatria dos Centros Clínico e de Investigação da Fundação Champalimaud. É aqui que inicia a sua investigação na área dos tratamentos com substâncias psicadélicas, onde também é psicóloga clínica.

**CRISTINA AGUIAR**

Graduada desde 2017 pelo Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. É atualmente interna da especialidade de Otorrinolaringologia no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho.

**DEBORA GONZALEZ**

Doutorada em Farmacologia. Psicóloga clínica investigadora e professor na Universidade Isabel I (Espanha). Colabora atualmente com a Fundação San Joan de Deus Foundation (Espanha) e é a investigadora principal de um estudo que avalia o potencial da psicoterapia assistida por *ayahuasca* na prevenção da desordem de luto prolongado.

**EUGENIA GALLARDO**

Professora Auxiliar na Faculdade de Ciências da Saúde, coordenadora do Laboratório Farmaco-Toxicologia do UBI Medical e Investigadora no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, na área a toxicologia analítica, clínica e forense.

**FREDERICO MAGALHÃES**

Licenciatura em Bioquímica da FCUP e Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS. Especializou-se em Psiquiatria em Oxford, onde trabalha como especialista e é Honorary Clinical Research fellow do Imperial College Psychedelics Research Group, exercendo funções como investigador, psiquiatra e guia psicadélico em ensaios clínicos de psilocibina para a depressão e anorexia. É colaborador da clínica de ketamina do Oxford Health NHS Trust, facilitador do Institute for Psychedelic Therapy, e membro do Royal College of Psychiatry Working Group for Psychedelics.



### **GONÇALO COTOVIO**

Mestre em Medicina e doutorado em Biomedicina pela NOVA Medical School. É Investigador da Unidade de Neuropsiquiatria da Fundação Champalimaud na área das perturbações do humor. É interno de Psiquiatria no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental e Professor Auxiliar Convidado de Neurociências da NOVA Medical School.

### **JOANA GONÇALVES**

Enquanto estudante de Doutoramento em Biomedicina na Universidade da Beira Interior, realiza o seu trabalho de investigação no Centro de Investigação em Ciências da Saúde sobre os efeitos toxicológicos e terapêuticos associados ao consumo de *ayahuasca*.

### **MAFALDA PINTO RIBEIRO**

Licenciada e Mestre em Psicologia. Psicóloga com experiência em redução de riscos e minimização de danos no consumo de SPA's, em contextos de uso problemático e recreativo. Desenvolveu investigação qualitativa sobre o potencial terapêutico da *ayahuasca* em indivíduos com depressão e regulação do uso adulto da canábis.

### **MARIA CARMO CARVALHO**

Doutorada e mestre em Psicologia. Psicóloga e Professora Auxiliar da Faculdade de Educação e Psicologia da Católica Porto. É Investigadora Integrada do Centre for Studies in Human Development (CEDH) da mesma instituição e Vice-Presidente do International Center for Ethnobotanical Education, Research and Service (ICEERS). Coordena, desde 2010, os serviços de emergência psicadélica oferecidos em colaboração com o SICAD no festival Boom.

### **MÁRIO BARROSO**

Doutorado em Toxicologia e Especialista do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses. As suas áreas de interesse são a toxicologia analítica, clínica e forense, destacando-se as análises de drogas em cabelo.

### **PEDRO MOTA**

Médico de Psiquiatria no Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa e Investigador. Presidente da SPACE – Sociedade Portuguesa de Aplicação Clínica de Enteógenos. Coordenador do manual científico *Psicadélicos em Saúde Mental* (2023).

### **RICARDO DINIS-OLIVEIRA**

Professor Catedrático do Instituto Universitário de Ciências da Saúde e da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Diretor da Unidade de Investigação em Toxicologia & Uma Só Saúde (1H-TOXRUN), Doutorado Europeu em Toxicologia, Agregado em Ciências Forenses, Membro do Corpo Editorial de várias Revistas Científicas Internacionais indexadas, integra a *World's Top 2% Scientists list* 2021, 2022 e 2023 – ranking dos cientistas mais citados a nível mundial. É Consultor Científico de empresas de desenvolvimento farmacêutico e Diretor Técnico-científico da empresa de perícias forenses. É atual Presidente da Associação Portuguesa de Ciências Forenses (APCF).

### **RITA NAVARRO**

Licenciada em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, completou o internato em Psiquiatria e Saúde Mental no Hospital de Santa Maria. Foi assistente livre da cadeira de Psiquiatria na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Diferenciou-se na área da neuroestimulação, tendo formação e experiência em Estimulação Magnética Transcraniana na Depressão Resistente (Universidade de Washington, Seattle) e Terapia Electroconvulsiva (Hospital Universitário de Bellvitge, Barcelona, e New York Psychiatric Institute da Universidade de Columbia). Atualmente é Psiquiatria no Hospital da Luz, na área da Psiquiatria Perinatal.

### **RUTE ROCHA**

Licenciada e Mestre em Psicologia. Técnica de Apoio à Vítima. Psicóloga com experiência na avaliação, intervenção e encaminhamento de crianças e jovens vítimas de violência doméstica. Desenvolveu investigação qualitativa sobre o potencial terapêutico da *ayahuasca* em indivíduos em processo de luto.

### **TIAGO ROSADO**

Professor Auxiliar Convidado na Faculdade de Ciências da Saúde e Investigador no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, na área da toxicologia analítica, clínica e forense.

## Preâmbulo

Este dossier temático é o resultado do mais recente desafio lançado pelo SICAD à comunidade científica e académica, e que mais uma vez o aceitou de forma pronta e generosa. A articulação e a dinamização da rede nacional de investigação em comportamentos aditivos têm sido uma aposta crescente do SICAD – em cinco anos, este é a terceira coletânea editada em parceria com especialistas nacionais, para além de outras formas de colaboração mais regulares.

A fórmula dos dossiers temáticos editados em parceria tem-se revelado um enorme sucesso e é para continuar. Das duas edições anteriores resultou não só um maior conhecimento sobre os fenómenos em causa, consubstanciado em evidência útil para profissionais e público em geral, mas também videoconferências, ações de formação e uma sessão estruturada que teve lugar na última edição da *Lisbon Addictions*, perante uma sala cheia (mais lugares houvesse...) de especialistas internacionais. Dada a elevada qualidade e pertinência dos textos que constituem a presente coletânea, não tenho dúvidas de que este dossier temático terá o mesmo sucesso dos anteriores e uma repercussão igual ou superior.

O tema em causa – a utilização terapêutica das drogas ilícitas – é, de alguma forma, um assunto lateral ao SICAD. E não pode deixar de ser de outra forma: por inerência, o SICAD olha para os comportamentos aditivos fundamentalmente a partir da sua dimensão problemática, tendo por missão conhecer, monitorizar, informar, prevenir e reduzir os problemas que daí advêm. Poderá, portanto, soar estranho e, até, contraintuitivo uma publicação do SICAD centrada não nos riscos e nos danos, mas nos potenciais benefícios terapêuticos de algumas drogas ilícitas.

No entanto, estando na ordem do dia, este é um assunto de que o SICAD (que tem reconhecidamente um enorme conhecimento acumulado sobre substâncias psicoativas e os seus efeitos e consequências) não se pode alhear, à semelhança de outras entidades de natureza profissional, académica ou científica. A nível nacional, o tema tem sido recentemente discutido em videoconferências, seminários e sessões de debate promovidos por instituições como, por exemplo, a Assembleia da República (Comissão de Saúde), o Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida, a Associação Portuguesa de Adictologia, a Ordem dos Psicólogos ou ainda faculdades nacionais de medicina, psicologia e ciências sociais. E é importante que assim seja, na medida em que o debate que tem lugar nestas

instâncias pode e deve servir de contraponto a abordagens (nos *media*, em *podcasts*, em fóruns *on-line* de discussão, etc.) que tratam o assunto de uma forma simplista e, até, propagandística, sem grande questionamento crítico e, por vezes, dando voz unicamente a quem tem interesses comerciais ou de outra natureza.

Mesmo quando usados em contexto clínico, psicadélicos e canábis não podem de forma nenhuma serem apresentados como panaceias. Os seus potenciais benefícios terapêuticos devem ser debatidos sem preconceitos, sim, mas sempre a partir da evidência científica e sem deixar de reconhecer e tomar em consideração os riscos inerentes à sua utilização e as limitações do conhecimento atual. As novas experiências devem seguir protocolos que permitam contribuir para o robustecimento da evidência científica sobre os seus prós e contras.

Em suma, é importante que o tema seja discutido de forma desapassionada, a partir da empiria e não de posições ideológicas ou de ativismo de que espécie for, como por vezes se vê acontecer. Estou consciente de algum *lobbying* e de interesses conflituantes que andam a par da crescente mercantilização de algumas práticas ditas terapêuticas com recurso a drogas ilícitas, que é algo que preocupa o SICAD e que deve ser, no mínimo, regulamentado e fiscalizado, a bem da saúde pública.

Esta publicação é mais uma contribuição para o debate em curso, integrando um conjunto de textos que abordam com seriedade e rigor científico os potenciais benefícios, os riscos e as limitações das utilizações da canábis e de alguns psicadélicos em determinadas condições de saúde.

Seja o que for que se venha a decidir acerca da utilização terapêutica, o SICAD continuará focado na dimensão problemática dos comportamentos aditivos, dando o seu melhor para reduzir os custos sociais e de saúde associados ao consumo de drogas lícitas e ilícitas, que tão bem conhece.

Lisboa, 21 de novembro de 2023

O Diretor-Geral do SICAD



João Castel-Branco Goulão

# **Introdução: expectativas e desafios da utilização terapêutica de drogas ilícitas**

Vasco Calado

Divisão de Estatística e Investigação  
Direção de Serviços de Monitorização e Informação  
SICAD

Nem sempre a discussão em torno da utilização terapêutica de algumas drogas ilícitas tem primado pelo rigor científico. Muito pelo contrário, frequentemente tem-se caído em extrapolações e simplificações, entre posições radicalmente contra por razões políticas e ideológicas e posições a favor de cariz ativista e igualmente ideológicas. Umas e outras têm um ponto de vista pré-definido e tendem a desvalorizar a evidência no seu conjunto ou, pelo menos, a considerar apenas alguns dados e a ignorar ou omitir outros, de acordo com a sua conveniência.

Dada a natureza do tema, o SICAD não podia organizar uma coletânea de textos sobre um assunto tão controverso quanto este de outra forma que não fosse cingir-se exclusivamente à evidência científica, sendo que tal só seria possível contando com a participação de autores de grande valia técnica e científica. O resultado está à vista: um conjunto de textos extremamente rigorosos e assentes em sólido material empírico, fruto da seriedade dos autores que, de forma generosa, aceitaram colaborar neste dossier temático.

Apesar de se perceber que nem sempre têm pontos de vista absolutamente convergentes em relação à matéria em causa, os autores dos textos deste dossier temático partilham o mesmo cuidado com as afirmações que fazem e colocam sempre a tónica na dúvida metódica, não deixando de salientar o que está ainda por conhecer ou comprovar. “Ainda não existe evidência científica suficiente”, “limitações metodológicas”, “efeitos [...] ainda não totalmente compreendidos”, “[são] necessárias investigações adicionais”, “mais estudos necessários”, “necessidade contínua de investigação”, “[os] resultados

devem ser encarados com alguma preocupação”, “caixa de Pandora”, “não são uma panaceia”, “questões a clarificar em relação à sua segurança”, são exemplos de frases e expressões usadas ao longo da coletânea.

Não há, portanto, neste dossier temático afirmações perentórias ou que não sejam sustentadas pela evidência, sendo que todos os capítulos referem ou dedicam algum espaço às limitações do conhecimento atual. De facto, como tão bem demonstram todos os autores da coletânea, até ao momento, os resultados da generalidade dos estudos e ensaios clínicos têm-se revelado promissores, mas falta outro tanto caminho para andar antes de se poderem alcançar conclusões definitivas acerca da utilização terapêutica de canábis e psicadélicos, quanto mais chegar-se ao ponto da sua aprovação formal para uso clínico por parte das entidades regulatórias. É preciso conhecer mais e melhor (em alguns casos, os próprios mecanismos de ação), realizar ensaios clínicos com amostras maiores e representativas, aperfeiçoar os grupos de controlo e os critérios de validação, resolver questões éticas, fazer avaliações e *follow-ups* mais estendidos no tempo, etc.

Se, à semelhança do que aconteceu parcialmente com a canábis, alguns psicadélicos se vierem a afirmar (cumpridas todas as etapas do processo de aprovação por parte das autoridades competentes) respostas terapêuticas seguras e eficazes em algumas condições de saúde (em particular na área da saúde mental), tanto melhor, na medida em que serão mais um recurso terapêutico à disposição de clínicos e pacientes, o que potencialmente se traduzirá no aliviar do sofrimento de pessoas que lidam com problemas complicados e que, muitas vezes, não conseguem resolver. Até lá, o melhor para todos é que a sua utilização (em que contexto for) não seja apresentada (muito menos, comercializada) como um milagre ou como uma revolução que promete resolver um extenso cardápio de problemas, nomeadamente no campo da saúde mental.

Depois de um momento de entusiasmo inicial, em que a generalidade dos que se dedicam a estudar a matéria pareceu (compreensível, mas porventura excessivamente) deslumbrada com o potencial benéfico dos psicadélicos, mais recentemente tem vindo a produzir-se uma bibliografia que adota um olhar crítico e, de alguma forma, questiona e procura contrariar o *hype* criado à volta do fenómeno (Langlitz, 2023; Yaden, Potash & Griffiths, 2022). Por exemplo, alguns autores têm olhado para os riscos associados à utilização deste tipo de substâncias em contexto terapêutico (Bremler *et al.*, 2023; Bender & Hellerstein, 2022; Breeksema *et al.*, 2022; Gard, 2021) e para os perigos de se sobrevalorizarem os benefícios e repetirem os erros cometidos por alguns clínicos e investigadores nas décadas de 50 e 60 do século XX (van Elk & Fried, 2023; Hall, 2021; Yaden, Yaden & Griffiths, 2021). Outros têm-se debruçado sobre questões éticas ou metodológicas (Azevedo, Silva & Madeira, 2023; Aday *et al.*, 2022; Ona, Kohek & Bouso, 2022; Smith & Appelbaum, 2022; Yaden, Earp & Griffiths, 2022), numa tentativa de identificar os pontos em que a atual investigação precisa ser melhorada e/ou clarificada.

---

Outros temas que têm sido abordados por autores que analisam o fenómeno com um olhar crítico e distanciado são as consequências e os riscos da comodificação (Aday & Barnett, 2023; Hartogsohn, 2023) e da medicalização (Noorani, Bedi & Muthukumaraswamy, 2023; Rucker, 2023; Noorani, 2020; Hendy, 2019; Rodd, 2018) deste tipo de drogas, bem como os processos de legitimação e dominação por parte da biomedicina e do discurso *new age* sobre o saber e práticas indígenas (Plesa & Petranker, 2022; Fotiu, 2020; Labate, Cavnar & Gearin, 2017) ou ainda os desafios criados pelo crescimento do chamado «turismo psicadélico» (Fotiu, 2016), pontuado por autointitulados «gurus» e «neoxamãs».

Para quem atua no campo dos comportamentos aditivos, o ressurgimento da investigação clínica em torno dos psicadélicos não pode deixar de ser olhado com muito interesse. Por um lado, porque uma das aplicações terapêuticas de algumas substâncias psicadélicas é, precisamente, no tratamento das adições, como referem alguns autores, com destaque para Frederico Magalhães, que centra o seu texto nesta utilização específica. De facto, embora seja um campo ainda incipiente e que precisa de maior aprofundamento, é muito promissora, nomeadamente no caso da dependência alcoólica, como mostram os resultados de alguns estudos (Boehnke, Kruger & Lucas, 2023) e ensaios clínicos (Bongenschutz *et al.*, 2022; Jensen *et al.*, 2022) muito recentes.

Por outro lado, porventura mais do que quaisquer outras, os psicadélicos são drogas cujo efeito parece depender fortemente do contexto – ou do *set and setting*, para usar o conceito inicialmente proposto por Timothy Leary e que, depois, Norman Zinberg difundiu no plano académico e científico (Noorani, 2021; Hartogsohn, 2017). Tal ajuda a perceber que, muitas vezes, o problema reside para lá da substância em si, isto é, depende do contexto e deriva de tudo o que envolve o consumo, incluindo as expectativas dos utilizadores e as suas motivações. Tal é o contrário do que o determinismo farmacológico tende a valorizar (Calado, 2021; Reinerman & Levine, 1997). De facto, o uso de psicadélicos num contexto clínico (em ambiente controlado, com acompanhamento médico, luz ténue e música relaxante) é necessariamente diferente daquele que tem lugar em contexto recreativo (num ambiente muitas vezes pontuado pela hiperestimulação sensorial e acompanhado por música hipnótica e com muitas batidas por minuto), mesmo que a substância seja a mesma, o que nos pode ajudar a perceber onde residem os riscos associados ao consumo e de onde derivam os danos.

Com a presente coletânea, é disponibilizada informação útil e atualizada sobre os psicadélicos – com destaque para aqueles cuja utilização terapêutica está mais estudada – e a canábis. A lógica seguida na organização dos capítulos é a do geral para o específico. Assim, depois de um texto que oferece uma panorâmica geral sobre a utilização terapêutica dos psicadélicos em saúde mental, segue-se um texto sobre o potencial deste tipo de substâncias no tratamento das adições. Depois, textos que se centram em determinados psicadélicos: a psilocibina, a ketamina e a *ayahuasca*. Por fim, a coletânea encerra com um texto sobre as aplicações terapêuticas da canábis, uma droga que, apesar de alguma

controvérsia, a indústria farmacêutica já aproveita no tratamento de determinadas condições de saúde.

Finalmente, não posso deixar de terminar este texto introdutório sem uma nota na qualidade de antropólogo. Desde praticamente a sua fundação, a Antropologia tem vindo a estudar comunidades que usam produtos com propriedades alucinogénias, procurando entender os seus significados e enquadrando-os no contexto social mais vasto (Carrier & Gezon, 2023). Fora da academia, o uso de psicadélicos é muitas vezes apresentado como uma prática secular, transversal a determinados territórios e homogénea, o que supostamente lhe garante uma certa «autenticidade» e «legitimidade». No entanto, como a Antropologia e a História têm mostrado a partir de casos empíricos, os usos de plantas e cactos com propriedades psicadélicas variam em função da geografia e não são imutáveis no tempo. Pelo contrário, muitas vezes em função de transformações económicas e novas realidades políticas, os usos de mescalina e *ayahuasca*, por exemplo, transfiguraram-se, estenderam-se a novas comunidades, adquiriram novos contornos, nomeadamente como uma forma de resistência à dominação social, cultural e económica (Jay, 2019; Langdon, 2016; McRae, 2004).

Da mesma forma, pode fazer-se uma leitura política e sociológica do recente ressurgimento da investigação clínica em torno dos psicadélicos e da crescente normalização deste tipo de substâncias (Andrews & Wright, 2022), enquadrando-os num momento histórico em que se verifica, por um lado, um estigma associado à saúde mental cada vez menor e, por outro, um aumento de determinadas condições psiquiátricas, nomeadamente estados de ansiedade e depressão. Uma contextualização dos esforços de integração do uso de psicadélicos nos sistemas de saúde a que estamos a assistir não pode deixar de ter em conta, por exemplo, o papel de personagens-chave, de organizações filantrópicas e de promotores de todo o tipo, bem como o investimento privado que está a ser feito, a crescente procura de novas formas de espiritualidade, o incremento do movimento *new age* e da indústria da autoajuda, e o constante aparecimento de novas medicinas alternativas, etc.

## Referências

- Aday, J. & Barnett, B. (2023). Psychedelic commercialization: A wide-spanning overview of the emerging psychedelic industry. *Psychedelic Medicine*, 1 (3). <https://doi.org/10.1089/psymed.2023.0013>
- Aday, J. *et al.* (2022). Great expectations: recommendations for improving the methodological rigor of psychedelic clinical trials. *Psychopharmacology* (Berl), 239 (6), 1989–2010.
- Andrews, T. & Wright, K. (2022). The frontiers of new psychedelic therapies: A survey of sociological themes and issues. *Sociology Compass*, 16 (2), e12959. <https://doi.org/10.1111/soc4.12959>



- Azevedo, N., Silva, M. O. da & Madeira, L. (2023). Ethics of psychedelic use in psychiatry and beyond – Drawing upon legal, social and clinical challenges. *Philosophies*, 8 (5), 76. <https://doi.org/10.3390/philosophies8050076>
- Bender, D. & Hellerstein, D. (2022). Assessing the risk–benefit profile of classical psychedelics: a clinical review of second-wave psychedelic research. *Psychopharmacology*, 239, 1907–1932.
- Boehnke, K. F, Kruger, D. J. & Lucas, P. (2023). Changed substance use after psychedelic experiences among individuals in Canada. *International Journal of Mental Health and Addiction*. <https://doi.org/10.1007/s11469-023-01085-z>
- Bogenschutz, M. P. et al. (2022). Percentage of heavy drinking days following psilocybin-assisted psychotherapy vs placebo in the treatment of adult patients with alcohol use disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 79 (10), 953-962.
- Breeksema, J. et al. (2022). Adverse events in clinical treatments with serotonergic psychedelics and MDMA: A mixed-method systematic review. *Psychopharmacol*, 36 (10), 1100-117.
- Bremner, R. et al. (2023). Case analysis of long-term negative psychological responses to psychedelics. *Scientif Reports*, 13, 15998. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41145-x>
- Calado, V. (2021). A Antropologia e a perspetiva sociocultural das drogas. *Análise Social*, LVI (3), 240, 498-519. <https://doi.org/10.31447/AS00032573.2021240.04>
- Carrier, N. & Gezon, L. L. (2023). *The Anthropology of Drugs*. Londres: Routledge.
- Fotiu, E. (2020). The role of Indigenous knowledges in psychedelic science. *Journal of Psychedelic Studies*, 4(1): 16–23.
- Fotiu, E. (2016). The globalization of *ayahuasca* shamanism and the erasure of indigenous shamanism. *Anthropology of Consciousness*, 27 (2), 151-179.
- Gard, D. E. (2021). Evaluating the risk of psilocybin for the treatment of bipolar depression: A review of the research literature and published case studies. *Journal of Affective Disorders Reports*, 6, 100240. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100240>
- Hall, W. (2021). What can we learn from the history of research on psychedelic drugs in the addictions? *Addiction*, 116 (11), 2936-2938.
- Hartogsohn, I. (2023). The corporadelic set and setting. On the consequences of psychedelic commodification. *History of Pharmacy and Pharmaceuticals*, 65 (1), 131-140.
- Hartogsohn, I. (2017). Constructing drug effects: A history of set and setting. *Science, Policy and Law*, 3, 1-17.
- Hendy, C. (2019). MDMA is not ecstasy: The production of pharmaceutical safety through documents in clinical trials. *Medical Anthropology Quarterly*, 35 (1), 5-24.
- Jay, M. (2019). *Mescaline: A Global History of the First Psychedelic*. Londres: Yale University Press.
- Jensen, M. E. et al. (2022). Psilocybin-assisted therapy for reducing alcohol intake in patients with alcohol use disorder: protocol for a randomised, double-blinded, placebo-controlled 12-week clinical trial. *MBJ Open*, 12 (10), e066019. doi: [10.1136/bmjopen-2022-066019](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-066019)

- Labate, B., Cavnar, C. & Gearin, A. (Eds.) (2017). *The world of Ayahuasca Diaspora: Reinventions and Controversies*. Londres: Routledge.
- Langdon, E. J. (2016). The revitalization of Yajé shamanism among the Siona: Strategies of survival in historical contexts. *Anthropology of Consciousness*, 27 (2), 180-203.
- Langlitz, N. (2023). The making of a mushroom people. Towards a moral anthropology of psychedelics beyond hype and anti-hype. *Anthropology Today*, 39 (3), 10-12.
- McRae, E. (2004). The ritual use of Ayahuasca by three Brazilian religions. In Coomber, R. & South, N. (Eds.), *Drug Use and Cultural Context 'Beyond the West': Traditions, Change and Post-Colonialism*. Londres: Free Association Press.
- Noorani, T., Bedi, G. & Muthukumaraswamy, S. (2023). Dark loops: Contagion effects, consistency and chemosocial matrices in psychedelic-assisted therapy trials. *Psychological Medicine*, 53 (13), 5892-5901.
- Noorani, T. (2021). Containment matters: Set and setting in contemporary psychedelic psychiatry. *Philosophy, Psychiatry, & Psychology*, 28 (3): 201-216
- Noorani, T. (2020). Making psychedelics into medicines: The politics and paradoxes of medicalization. *Journal of Psychedelic Studies*, 4 (1), 34-39.
- Ona, G., Kohek, M. & Bouso, J. C. (2022). The illusion of knowledge in the emerging field of psychedelic research. *New Ideas in Psychology*, 67. <https://doi.org/10.1016/j.newideapsych.2022.100967>
- Plesa, P. & Petranker, R. (2022). Manifest your desires: Psychedelics and the self-help industry. *International Journal of Drug Policy*, 105, 103704. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2022.103704>
- Reinarman, C. & Levine, H. G. (Eds.) (1997). *Crack in America: Demon Drugs and Social Justice*. Berkeley: University of California Press.
- Rodd, R. (2018). It's all you! Australian ayahuasca drinking, spiritual development, and immunitary individualism. *Critique of Anthropology*, 38 (3), 325-345.
- Rucker, J. (2023). Evidence versus expectancy: The development of psilocybin therapy. *BJPsych Bulletin*, 1-8. doi:10.1192/bjb.2023.28
- Smith, W. R. & Appelbaum, P. S. (2022). Novel ethical and policy issues in psychiatric uses of psychedelic substances. *Neuropharmacology*, 15 (206). <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109165>
- van Elk M. & Fried, E. I. (2023). History repeating: guidelines to address common problems in psychedelic science. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 13. doi:10.1177/20451253231198466
- Yaden, D. B., Earp, B. D. & Griffiths, R. R. (2022). Ethical issues regarding nonsubjective psychedelics as standard of care. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, 31 (4), 464–471.
- Yaden, D. B., Potash, J. B. & Griffiths, R. R. (2022). Preparing for the bursting of the psychedelic hype - bubble. *JAMA Psychiatry*, 79 (10), 943-944.
- Yaden, D. B., Yaden, M. E. & Griffiths, R. R. (2021). Psychedelics in psychiatry – Keeping the renaissance from going off the rails. *JAMA Psychiatry*, 78 (5), 469-470.

*Uso clínico de substâncias  
psicadélicas: da investigação a  
nível mundial ao contexto atual em  
Portugal*



**Pedro Mota**

## Nota introdutória

Os psicadélicos são substâncias que apresentam a capacidade de modificar de forma transitória e profunda o conteúdo da consciência, fase durante a qual o campo de possibilidades fenomenológicas fica expandido, sendo possível ao indivíduo explorar novas perspetivas sobre si próprio ou sobre o mundo que o rodeia. Estes efeitos subjetivos são essencialmente dominados por alterações proeminentes na perceção, cognição, afeto, sentido de significado e sentido de Self. O termo psicadélico, derivado do grego *ψυχή* (*psique*, «alma») e *δηλοῦν* (*diloun*, «manifestar»), foi cunhado pelo médico psiquiatra Humphry Osmond em 1956. Um manifestador da alma era, na opinião de Osmond, uma boa descrição da potencialidade deste tipo de fármacos, os quais facilitariam o acesso a conteúdos mentais com significado pessoal marcado, como memórias ou importantes *insights*. Rapidamente, o termo foi difundido e popularizado por diversos investigadores e entusiastas da época, inicialmente em textos académicos e posteriormente difundido para a cultura popular de modo polarizador (Carhart-Harris & Goodwin, 2017; Nichols, 2016; Huxley, 1977).

Tendo em conta todas estas definições, é possível identificar várias substâncias com propriedades psicadélicas, quer sejam de origem natural, semissintética ou sintética. Entre as primeiras, encontram-se a psilocibina (presente em diferentes espécies de cogumelos), a dimetilriptamina (presente na decoção sul-americana *ayahuasca*), a mescalina (presente nos catos *Peyote* e *San Pedro*) e a ibogaína (presente na iboga, um arbusto originário do continente africano) (Pollan, 2019; Nichols, 2016). Já a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) é considerada um psicadélico semissintético. A utilização em doses baixas da cetamina – um fármaco formalmente aprovado como anestésico – desencadeia, a vários níveis, alterações semelhantes àquelas induzidas por psicadélicos serotoninérgicos, pelo que é amplamente reconhecida como um psicadélico atípico, à semelhança do que acontece com os efeitos elicitados pelo MDMA, existindo um número crescente de diferentes outras substâncias e moléculas sintéticas que têm vindo a ser produzidas ao longo das últimas décadas (Kelmendi *et al.*, 2022).

Com o virar do século e após várias décadas de interrupção, temos vindo a assistir ao longo dos últimos anos a um ressurgimento da investigação médica e científica sobre o potencial terapêutico das substâncias psicadélicas. Múltiplos estudos clínicos recentes – de fase 2 e fase 3 – proporcionaram um conjunto de resultados que sugerem que algumas substâncias psicadélicas demonstram potencial eficácia para diversas condições psiquiátricas graves, para as quais se verifica concomitantemente uma limitada eficácia das terapias (farmacológicas ou psicoterapêuticas) convencionais aprovadas (Carhart-Harris & Goodwin, 2017). Como resultado, e a título de exemplo, os ensaios clínicos atualmente em curso da psicoterapia assistida por MDMA e da psicoterapia assistida pela psilocibina receberam a

designação *Breakthrough Therapy* pela *Food and Drug Administration* (FDA) (Barba *et al.*, 2022; Feduccia *et al.*, 2019), que poderá resultar, muito em breve, na aprovação médica destas terapias para a perturbação de stress pós-traumático e depressão *major* e/ou depressão resistente ao tratamento, respetivamente. Paralelamente, sobretudo ao longo das últimas duas décadas, a cetamina tem sido investigada e clinicamente utilizada em regime *off-label* como um tratamento com eficácia demonstrada em pessoas com Depressão Resistente ao Tratamento (Walsh *et al.*, 2022). No panorama internacional, constitui uma opção terapêutica descrita nos principais livros de psicofarmacologia e é considerada a par de tratamentos estabelecidos, como a eletroconvulsivoterapia (ECT) e a estimulação magnética transcraniana (TMS) (Berman & Ambrose, 2022).

Presentemente, ainda não existe evidência científica suficiente para ter sido gerada a aprovação para o uso clínico de qualquer substância psicadélica pelas entidades reguladoras. Trata-se, portanto, de intervenções que devem ser consideradas ainda experimentais, numa altura em que a prevalência das perturbações depressivas e de ansiedade têm vindo a aumentar em todo o Mundo.

## Modelo de tratamento

A psicoterapia assistida por psicadélicos (PAP) distingue-se dos métodos terapêuticos convencionais por ser simultaneamente farmacológica e psicológica. Ao contrário da maioria das terapias farmacológicas que atualmente estão disponíveis no tratamento de doenças psiquiátricas, o paciente não necessita de tomar uma substância diariamente e de forma prolongada. Nesta modalidade terapêutica a substância psicadélica é geralmente administrada em apenas uma ou poucas sessões, das quais podem resultar experiências subjetivas que podem apresentar potencial terapêutico. Igualmente relevante é o facto de esta ser uma terapia baseada numa redução dos padrões de evitamento experiencial e promoção de uma aceitação mais adaptativa que, ao ser orientada por técnicos devidamente qualificados, tem o potencial de permitir alcançar mudanças significativas de padrões psicológicos negativos e profundamente enraizados, fomentadas por sessões de integração estruturadas de acordo com a experiência psicadélica do indivíduo (Wolff *et al.*, 2020).

A PAP é uma intervenção baseada em fatores comuns de psicoterapia, como seja uma relação empática, aliança nos objetivos e intenções do tratamento e promoção de ações alinhadas com esses objetivos. O racional que suporta a combinação de psicadélicos com suporte psicológico e/ou psicoterapia assenta sobre os argumentos de proteger o paciente da vulnerabilidade provocada pelo fármaco, o auxílio prestado para lidar com experiências desafiantes, a facilitação de experiências terapêuticas e, naturalmente, o de aumentar e prolongar a eficácia do efeito farmacológico da substância psicadélica. Esta intervenção psicológica tem sido administrada segundo tanto modelos de

suporte psicológico básico como modelos psicoterapêuticos específicos, tais como cognitivo-comportamentais e de terceira geração, intervenções motivacionais para perturbações do uso de substâncias, e modelos existenciais e transpessoais. Contudo, o estado da evidência científica atual permite recomendar linhas orientadoras gerais que tornam segura e potencialmente eficaz a combinação de psicadélicos com intervenções psicológicas, mas não permite ainda recomendar a escolha de um modelo psicoterapêutico específico.

De uma forma geral, e após uma adequada avaliação médica para explorar a potencial elegibilidade dos pacientes e de forma a serem excluídas eventuais contraindicações, são cumpridas três fases principais e universalmente estabelecidas: Preparação, Dosagem e Integração. A Preparação corresponde a uma fase inicial onde a aliança terapêutica é desenvolvida e fomentada durante esse período, sendo exploradas as motivações e expectativas do indivíduo, bem como as suas dificuldades e recursos. Durante esta fase procura-se também esclarecer o paciente sobre o modelo de terapêutico, incluindo a estrutura do tratamento, o número de sessões, os principais efeitos fisiológicos e psicológicos esperados, de forma a este poder fornecer um Consentimento Informado, que deverá ser escrito. Relativamente às Dosagens, tem sido amplamente demonstrado que as condições em que os fármacos com propriedades psicadélicas são administrados influenciam os efeitos psicológicos agudos que surgem após a administração das substâncias (Johnson, Richards & Griffiths, 2008). Os conceitos de «set» (de *mindset* ou estado mental prévio à experiência, incluindo crenças, expectativas, intenção, medos e características de personalidade) e «setting» (espaço físico, ambiente e contexto, decoração da sala, música e condições de segurança) foram definidos na Universidade de Harvard (EUA) nos anos 1960 e formaram a base para um conjunto de práticas de conforto e segurança que foram sistematizadas em *guidelines* definidas pela Johns Hopkins University e publicadas em 2008. A postura do clínico deve ser de presença atenta e suporte, mostrando compaixão, respeito e aceitação em relação ao que surgir, sendo o menos intrusiva possível e não sendo realizada nenhuma intervenção durante a sessão (abordagem não-diretiva), exceto em casos de ansiedade extrema ou alterações do comportamento. Como regra geral, o técnico irá interagir ativa e verbalmente o menos possível com o paciente, exceto quando solicitado pelo mesmo ou quando este pareça em desconforto intenso, devendo nessas situações transmitir segurança e suporte. As sessões de Integração, realizadas idealmente nas 48h após a Dosagem, visam a compreensão e incorporação das experiências vividas durante as sessões de Dosagem, de forma que estas sejam potenciadas pelo processo terapêutico e adaptadas ao projeto de vida do paciente. As experiências psicadélicas são tipicamente complexas, tanto no seu conteúdo como na forma como são vividas, incluindo frequentemente aspetos cognitivos (relacionados com o conteúdo narrativo da experiência) associados a amplificação de aspetos emocionais. É desejável que as sessões acabem por se traduzir em mudanças comportamentais que

devem ser implementadas no momento certo e podem levar a alterações na forma como a pessoa interage nos seus círculos sociais. É também possível que a experiência tenha implicações existenciais, ontológicas ou espirituais marcadas e o técnico deve estar preparado para ajudar o paciente a posicionar-se, entender e processar todas estas dimensões.

## **Resumo da evidência científica do uso clínico de psicadélicos**

Com base no anteriormente descrito, talvez não seja de estranhar que tenhamos assistido a um incremento substancial de literatura científica sobre substâncias psicadélicas – particularmente marcado nos últimos 15 anos – e da sua publicação em revistas de internacional prestígio. Contribuindo para essa tendência, está o facto de os neurocientistas terem atualmente à sua disposição uma vasta série de técnicas modernas de imagem cerebral, como PET, SPECT, ressonância magnética (RM), eletroencefalograma (EEG) e magnetoencefalografia (MEG) que utilizam no estudo das substâncias psicadélicas, permitindo novos e valiosos entendimentos sobre os seus mecanismos cerebrais, incluindo correlatos neurofisiológicos dos seus efeitos psicológicos únicos (Andersen *et al.*, 2021). Também fora do ambiente de laboratório, esta investigação é complementada por estudos naturalísticos sobre o impacto do uso recreativo de psicadélicos, tendo sido recorrentemente realizados estudos epidemiológicos em grande escala em mais de 100.000 indivíduos (Andersen *et al.*, 2021; Hendricks *et al.*, 2015; Johansen & Krebs, 2015). Contudo, são os estudos clínicos em voluntários humanos, tanto em doentes com patologia psiquiátrica como em indivíduos saudáveis, que utilizam administrações de substâncias psicadélicas em ambientes controlados e de suporte, que têm vindo a ser responsáveis pela evidência de melhorias no bem-estar psicológico, modificações de traços de personalidade, alterações do estilo de vida e, principalmente, na redução de sintomatologia psiquiátrica significativa (Andersen *et al.*, 2021). Sumariza-se, em seguida, a evidência científica referente aos principais estudos e indicações terapêuticas de três substâncias psicadélicas: psilocibina, MDMA e cetamina.

### **Psilocibina**

A psilocibina tem sido a substância psicadélica mais estudada em contexto de ensaios clínicos nas últimas duas décadas, os quais têm vindo a explorar o seu uso no tratamento da depressão *major* e resistente ao tratamento, da ansiedade em pessoas com diagnósticos potencialmente terminais, e na redução do consumo de tabaco e álcool, com resultados promissores.



Os resultados observados quanto ao uso terapêutico da psilocibina como parte do tratamento da depressão têm vindo a demonstrar quantitativamente que esta pode ser eficaz como alternativa no tratamento de depressão, e subjetivamente, responsável por uma rápida melhoria relatada pelos próprios pacientes em aspetos emocionais intimamente ligados com a doença e à prevenção de novos episódios (Więckiewicz *et al.*, 2021). O potencial terapêutico da psilocibina é refletido no seu reconhecimento pela FDA como *Breakthrough Therapy* para o tratamento de depressão resistente em 2018 e para o tratamento de depressão *major* em 2019 (Barba *et al.*, 2022). Esta designação de *Breakthrough Therapy* tem garantindo à psilocibina uma análise prioritária com vista à sua aprovação terapêutica, que só foi possível atendendo à evidência preliminar demonstrada cientificamente de apresentar uma vantagem substancial face aos tratamentos existentes e aprovados para estas condições.

A este respeito, salienta-se o estudo de Carhart-Harris e colaboradores que procurou investigar as propriedades da psicoterapia assistida por psilocibina em comparação com um fármaco inibidor seletivo da recaptção da serotonina (escitalopram) (Carhart-Harris *et al.*, 2021). Neste estudo, 60 doentes com o diagnóstico de perturbação depressiva *major* moderada a grave foram randomizados em dois grupos: 30 doentes receberam duas sessões de psicoterapia assistida por psilocibina 25 mg e outros 30 duas doses de 1 mg de psilocibina e seis semanas de toma diária de escitalopram. O ensaio concluiu que ocorreram reduções importantes dos sintomas depressivos em ambos os grupos (através da avaliação pela escala QIDS-SR), embora não existissem diferenças estatisticamente significativas no efeito terapêutico das duas substâncias. De realçar, no entanto, que o grupo que recebeu psilocibina apresentou resultados superiores em algumas variáveis da avaliação psicométrica utilizada, nomeadamente obtendo uma maior resposta (70% no grupo que recebeu psilocibina *versus* 48% no grupo tratado com escitalopram) e uma maior remissão sintomática (57% no grupo que recebeu psilocibina *versus* 28% no grupo tratado com escitalopram). Neste estudo não foram reportados efeitos adversos graves durante a intervenção com psilocibina. Mais recentemente, num estudo que utilizou a mesma base de dados deste ensaio, observou-se que, embora tanto a psilocibina como o escitalopram reduzissem de forma semelhante as ruminações depressivas reportadas pelos pacientes, a psilocibina apresentou superioridade na supressão de pensamentos negativos (Barba *et al.*, 2022). Tais resultados são relevantes atendendo a que a incapacidade de suprimir pensamentos negativos parece estar relacionada com a manutenção de episódios depressivos, a severidade dos mesmos e ainda ao risco de recorrência da doença no futuro (Barba *et al.*, 2022).

A empresa de cuidados de saúde mental COMPASS Pathways lançou os dados preliminares do ensaio clínico randomizado e duplamente cego que realizou recrutando 233 doentes com depressão resistente ao tratamento (Pathways, 2022). Os doentes foram randomizados para receber uma dose



de 1 mg, 10 mg ou 25 mg de psilocibina, segundo o modelo terapêutico da empresa, observando-se melhorias estatisticamente significativas nos sintomas depressivos entre os grupos de 1 e 25 mg, três semanas após a intervenção. Em termos de remissão sintomática, 29.1% dos participantes no grupo que recebeu 25 mg de psilocibina mantinham remissão às três semanas (comparado com 7.6% do grupo que tinha recebido 1 mg de psilocibina). Os efeitos adversos ligeiros e moderados reportados foram semelhantes nos três grupos, sendo os mais comuns cefaleia, náuseas, fadiga e insónia. Em termos de efeitos secundários graves, observou-se que o grupo que recebeu a dose mais elevada de psilocibina (25 mg) apresentou maior número de comportamentos suicidários (3 doentes, num total de 79 deste braço do estudo) e que os grupos com doses terapêuticas da substância (25 mg e 10 mg) apresentaram maior número de doentes com ideação suicida (2 doentes em 79 e 75, respetivamente). Contudo, estes resultados exigem alguma cautela na sua interpretação: se, por um lado, a diferença encontrada não apresentou significância estatística, por outro sabemos que a ideação suicida é um aspeto comumente observado nestes quadros, particularmente nos quadros depressivos resistentes ao tratamento. Relativamente aos 3 doentes que exibiram comportamento suicidário, de salientar que este ocorreu nos três casos pelo menos um mês após a sessão com 25 mg de psilocibina, em doentes que não apresentaram melhorias do humor após a sessão de psicoterapia assistida por esta substância psicadélica. Como nota final, salienta-se que ainda se aguardam os resultados definitivos deste estudo, não existindo à data desta publicação dados sobre a sustentabilidade dos efeitos terapêuticos no grupo que demonstrou remissão de sintomas.

Concluídos os estudos de fase 2b, vários consórcios internacionais têm trabalhado em cooperação com várias instituições de saúde, tendo sido recentemente dado início aos primeiros estudos de fase 3 (Andersen *et al.*, 2021). Além disso, de momento, podem encontrar-se perto de uma centena de ensaios clínicos por iniciar ou concluir na base de dados ClinicalTrials.gov, que atestam o potencial transdiagnóstico do tratamento com psilocibina. Apesar de existir atualmente uma quantidade crescente de estudos utilizando a psilocibina, estes apresentam algumas limitações metodológicas que ainda terão de ser superadas antes de uma potencial aprovação clínica deste modelo de tratamento. Nesse sentido, torna-se fundamental a realização de um maior número de ensaios clínicos randomizados, de forma a atestar o potencial da psilocibina e confirmar se esta pode efetivamente ter lugar como terapêutica em patologias psiquiátricas, alargando eventualmente o seu uso legalmente permitido, que assenta atualmente sobretudo num contexto apenas investigacional.

## MDMA

A par da psilocibina, uma outra substância psicadélica tem vindo a ser recorrentemente estudada, provavelmente encabeçando a corrida para uma potencial aprovação terapêutica, reconhecidos que estão os seus benefícios clínicos. Ao longo das últimas duas décadas, estudos clínicos com 3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA), uma substância psicadélica não-clássica e sintética, têm vindo a demonstrar o seu papel promissor enquanto potencializador psicoterapêutico em doentes com Perturbação de Stress Pós-Traumático (PSPT), tendo a Psicoterapia Assistida por MDMA inclusivamente recebido em 2017 a designação de *Breakthrough Therapy* pela FDA (Feduccia *et al.*, 2019). Os efeitos pró-sociais e interpessoais agudos do MDMA têm demonstrado melhorar significativamente a qualidade da aliança terapêutica, potenciando a adesão ao tratamento da PSPT e o seu *outcome*. Os clínicos sugerem que o MDMA pode catalisar o processamento terapêutico, permitindo que os pacientes permaneçam emocionalmente envolvidos enquanto revisitam experiências traumáticas sem se tornarem oprimidos (Mitchell *et al.*, 2021).

Em maio de 2021, foram publicados os resultados do primeiro estudos de fase 3 (N=90), nos quais os participantes que receberam Psicoterapia Assistida por MDMA experienciaram uma redução significativa e duradoura nos sintomas de PSPT após três sessões de 8 horas de duração, com um intervalo de três a cinco semanas entre elas (Mitchell *et al.*, 2021). No *endpoint* primário, 67% dos participantes no grupo de MDMA já não reuniam critérios de diagnóstico para PSPT, comparando com 32% dos participantes no grupo placebo. O tamanho do efeito de 0,91 foi maior do que o de qualquer outra farmacoterapia para a PSPT previamente identificada (Sertralina= 0,31 e 0,37; Paroxetina=0,56 e 0,45). Mais recentemente, em setembro de 2023, foram publicados os resultados de um segundo estudo de fase 3, o qual veio confirmar os resultados positivos do estudo prévio, atestando-se uma vez mais a segurança e eficácia deste modelo terapêutico (Mitchell *et al.*, 2023).

Também em maio de 2021, foi publicada uma meta-análise dos efeitos da Psicoterapia Assistida por MDMA na PSPT (Tedesco *et al.*, 2021). Os estudos incluídos foram conduzidos em vários centros clínicos por todo o mundo, procurando usar um modelo de psicoterapia que está já devidamente protocolado. A maioria dos estudos adota um número total de 15 sessões de psicoterapia em regime de ambulatório: três sessões de preparação, seguidas de três sessões, intervaladas entre si por três a cinco semanas, em que ocorre a administração de MDMA (75-125 mg) e a cada uma das quais se seguem três sessões de integração da experiência. Os resultados convergem na eficácia e segurança do uso de MDMA como um tratamento adjuvante à psicoterapia para PSPT crónico resistente ao tratamento convencional, não tendo sido verificados efeitos laterais significativos (apenas diminuição do apetite, ansiedade e cefaleia) (Tedesco *et al.*, 2021). A verificação de uma redução significativa nas pontuações das escalas de sintomas de PSPT, persistente no *follow-up* a curto e longo prazo após

Psicoterapia Assistida por MDMA, enfatiza a potencial longevidade dos efeitos terapêuticos deste tratamento (Tedesco *et al.*, 2021).

Estes estudos têm vindo a ser replicados em vários locais do mundo, segundo estritos protocolos, albergando inclusivamente populações de veteranos de guerra e vítimas de abuso sexual com PSPT, estando atualmente a sua aprovação para uso clínico prevista para 2024, uma vez que já foi iniciado o pedido formal de aprovação junto das entidades reguladoras após a publicação dos resultados do segundo estudo de fase 3 (Mitchell *et al.*, 2023).

### **Cetamina**

O uso de cetamina na Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) conta com mais de 20 anos de investigação através de ensaios clínicos controlados por placebo e por tratamento ativo (eletroconvulsivoterapia), revisões sistemáticas com meta-análise, e evidência no mundo real. Uma das limitações para a reapreciação das indicações formais da cetamina por parte das agências regulatórias dos medicamentos tem sido a ausência de ensaios clínicos de fase 3, limitação parcialmente explicada pelas dificuldades de financiamento de ensaios clínicos dessa dimensão, que são tipicamente desenvolvidos e financiados pela indústria farmacêutica, para o estudo de moléculas patenteadas. A cetamina é uma molécula genérica, de domínio público, pelo que a sua investigação em ensaios clínicos está primariamente dependente de financiamento público.

A forma de administração de cetamina mais utilizada na maioria dos ensaios clínicos e relatos de casos disponíveis na literatura é em perfusão endovenosa de 0,5 mg/kg em 40 minutos. A via intramuscular nas mesmas doses mostra ter eficácia sobreponível (Dore *et al.*, 2019). A maioria dos estudos controlados por placebo tem utilizado doses entre 0,5 mg/kg e 1 mg/kg, tendo sido reportado um maior efeito antidepressivo nas doses superiores desse intervalo (Nikolin *et al.*, 2023), sendo que doses inferiores a 0.5mg/kg parecem ser menos eficazes (Xu *et al.*, 2016).

Segundo uma revisão sistemática recente, foram publicados, até abril de 2023, 39 ensaios clínicos randomizados na depressão, a maioria dos quais na DRT, totalizando 1527 participantes (Nikolin *et al.*, 2023). A maior parte dos ensaios clínicos incluiu sujeitos com DRT e a cetamina parece demonstrar equivalente eficácia tanto em estudos restritos à DRT como naqueles que incluíram pacientes com depressão não-resistente (Walsh *et al.*, 2022). Entre os ensaios randomizados controlados, inclui-se um ensaio clínico de fase 3, publicado recentemente (Loo *et al.*, 2023), no qual a cetamina foi superior ao placebo, com taxa de resposta de 29.4% versus 4.1% (OR=12.3, p=0.001) e taxa de remissão de 19.6% versus 2.0% (OR=12.1, p=0.005). A evidência meta-analítica de RCTs demonstra que a cetamina é superior ao placebo no tratamento da depressão, com significância estatística e clínica. Apresenta

taxas de resposta de 48 a 54%, com *odds ratio* (OR) de 2.53 a 6.33, e taxas de remissão de 28 a 34%, com OR de 2.40 a 7.47 (Nikolin *et al.*, 2023; Marcantoni *et al.*, 2020; Kishimoto *et al.*, 2016). Destaca-se, ainda, o maior ensaio clínico comparativo entre cetamina e ECT (N=403), que estudou pacientes ambulatoriais com DRT sem sintomas psicóticos, o qual demonstrou não-inferioridade da cetamina, com taxa de resposta de 55.4% (cetamina 2x/semana) versus 41.2% (ECT 3x/semana) ( $p<0.001$ ) (Anand *et al.*, 2023).

Uma perfusão única de cetamina demonstra efeito antidepressivo rápido, com um pico de efeito às 24 horas, e que se mantém superior ao placebo até 10-12 dias (Nikolin *et al.*, 2023). Aplicações repetidas de cetamina aumentam e prolongam a resposta antidepressiva (Walsh *et al.*, 2022). Evidência meta-analítica revela que aplicações repetidas de cetamina sustentam a resposta antidepressiva, efeito observado até às quatro semanas após o último tratamento aplicado (Nikolin *et al.*, 2023).

Estudos preliminares têm vindo a demonstrar também eficácia do uso da cetamina para o tratamento das Perturbações do Uso de Substâncias, nomeadamente na Perturbação do Uso de Álcool, na qual a cetamina tem mostrado reduzir os dias de consumo, aumentar as taxas de abstinência e diminuir as taxas de recaída, bem como diminuir as complicações e necessidade de benzodiazepinas em doentes em síndrome de abstinência alcoólica (Grabski *et al.*, 2022).

## Contexto atual em Portugal

As propriedades antidepressivas da cetamina têm tornado este fármaco alvo da atenção de serviços de Psiquiatria nacionais, estando o modelo de Terapia Assistida por Cetamina (na qual a administração *off-label* de cetamina é conjugada com suporte psicológico ou integrada numa psicoterapia) já instituído e indicado para pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento no Hospital Beatriz Ângelo, desde 2021, e no Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa, desde 2022, havendo vários outros serviços com protocolos clínicos submetidos e aprovados para a sua implementação, como o Hospital de Magalhães Lemos e o Centro Hospitalar e Universitário de São João, ambos no Porto. Estes tratamentos com recurso a cetamina são também disponibilizados a nível privado em vários pontos do país. Até à data, não foram, contudo, disponibilizados dados referentes a resultados relativos a este uso em qualquer uma dessas instituições.

No campo da investigação clínica, a Fundação Champalimaud, em Lisboa, foi um dos 22 locais (em 10 países europeus e norte-americanos) que acolheu aquele que é, até à data, o maior estudo randomizado controlado de fase IIb utilizando psicoterapia assistida por psilocibina na Depressão Resistente ao Tratamento, promovido pela COMPASS Pathways, anteriormente descrito. Apesar do

interesse demonstrado por várias equipas de investigação de diferentes instituições portuguesas, nenhum novo ensaio clínico procurando avaliar eficácia e/ou segurança de substâncias psicadélicas em perturbações psiquiátricas foi, para já, formalmente aprovado.

No campo científico, destaca-se também o papel da SPACE, uma associação científica constituída em maio de 2021. Entre os elementos dos seus Órgãos Sociais e Conselho Científico, encontram-se não só médicos com experiência clínica e de investigação em Psiquiatria – associados a organizações profissionais e instituições clínicas e de ensino de renome em Portugal –, como também vários clínicos com formação teórica especializada e experiência prática na administração de cetamina para o tratamento de perturbações de saúde mental, e responsáveis pela implementação dos primeiros protocolos de Terapia Assistida por Cetamina no Serviço Nacional de Saúde. A SPACE foi também a entidade promotora da publicação do primeiro manual científico em língua portuguesa no qual é explorada a utilização clínica de psicadélicos, *Psicadélicos em Saúde Mental* (Figueiredo, Corvacho & Mota, 2023), e do primeiro curso introdutório sobre o tema dirigido a profissionais de saúde mental, tendo ambos recebido o patrocínio científico da Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental. Recentemente, a SPACE foi ainda responsável pela publicação do primeiro manual de recomendações de boas práticas e padronização de intervenções relativo ao uso clínico de cetamina para perturbações de saúde mental.

## Considerações adicionais

Apesar dos resultados promissores aqui descritos, forças culturais como as que imperaram na década de 1960 podem, uma vez mais, ameaçar o progresso da investigação contemporânea e a aplicação clínica das substâncias psicadélicas. Neste sentido, num artigo publicado na prestigiada *JAMA Psychiatry* em 2021, Roland Griffiths e os restantes autores alertam para o facto de atualmente existir uma crescente promoção – muitas vezes de forma pouco crítica ou hiperbolizada – dos supostos benefícios destas substâncias em livros, *websites*, *podcasts* e reportagens dos media (Yaden *et al.*, 2021). Os autores reconhecem que a crescente demanda de pacientes por terapias mais eficazes, assim como o maior interesse da população em geral, poderão resultar em expectativas que podem ultrapassar os dados atualmente disponíveis sobre quais resultados podem ser previstos com segurança, sublinhando que as substâncias psicadélicas não são uma panaceia para todo o tipo de perturbações psiquiátricas nem representam uma solução rápida para uma vida insatisfeita.

Assim, ainda que algumas subculturas pró-psicadélicas estejam a promover visões de algum modo utópicas para a sociedade com base em resultados de investigações que, embora promissoras, são na grande maioria preliminares, torna-se premente que se aprenda com os erros do passado (Yaden *et*

al., 2021). Para isso, mais ensaios clínicos randomizados são necessários para replicar e estender os resultados promissores dos ensaios abertos e para melhor compreender as contraindicações e outros riscos potenciais destas terapias (Yaden, Yaden & Griffiths, 2021). Além disso, estudos adicionais serão necessários para compreender melhor os mecanismos pelos quais os psicadélicos exercem os seus efeitos terapêuticos, bem como esquemas de dosagem ideais e abordagem clínica ideal. Além disso, considerando que as experiências psicadélicas são fortemente influenciadas pelo *set* e *setting*, e que tais experiências às vezes resultam em grandes mudanças na visão de mundo, a utilização de substâncias psicadélicas à margem destes modelos clínicos bem padronizados pode aumentar o risco de danos iatrogénicos ( Yaden, Yaden & Griffiths, 2021).

Apesar dos riscos fisiológicos das substâncias psicadélicas clássicas (psilocibina, DMT, LSD e mescalina) serem quase nulos, substâncias consideradas “psicadélicos atípicos”, como o MDMA e a cetamina, apresentam riscos não negligenciáveis, principalmente quando usados cronicamente e em contextos recreativos. O risco de adição a estas substâncias em contexto clínico não está documentado em nenhum ensaio clínico, embora esteja descrito no uso recreativo de MDMA e cetamina (Nichols, 2016). Considera-se, assim, que em contextos clínicos os principais riscos dos psicadélicos sejam psicológicos, pelo que o principal desafio em relação aos mesmos prender-se-á sobretudo com a melhor forma de criar um contexto seguro, a sua administração por profissionais de saúde devidamente formados e com uma atuação ética, bem como no estabelecimento de rigorosos critérios de inclusão e de exclusão de pacientes para estes tratamentos.

Além disso, a vulnerabilidade a abusos caracteriza uma grande parte das perturbações psiquiátricas pelo que um outro tipo de risco que também tem sido abordado por alguns autores nesta área prende-se com a possibilidade de transgressão de limites éticos por parte dos técnicos, algo que pode acontecer com maior frequência do que numa situação clínica convencional devido ao facto do paciente se encontrar num estado modificado de consciência no qual existe maior sugestibilidade. Sendo estas preocupações legítimas e compreensíveis, uma potencial forma de reduzir este tipo de risco é através do treino de competências deontológicas, éticas e morais dos terapeutas e da supervisão por pares.

Importa, por fim, considerar desafios relacionados à implementação destes tratamentos. Tratando-se de moléculas com efeito psicológico agudo marcado, torna-se difícil enquadrá-las em ensaios clínicos controlados por placebo, uma vez que a probabilidade de o participante saber se lhe foi administrada a substância ativa ou o placebo é elevada. Por outro lado, trata-se de uma intervenção que exige treino específico dos técnicos que a aplicam, não sendo ainda claro quais as instituições com competência para fornecer esta formação, nem quais os profissionais de saúde que podem concorrer às mesmas. Para além disso, trata-se de um método que exige muito tempo da parte dos técnicos, algo que se

refletirá necessariamente nos seus custos e na sua acessibilidade. As diferenças de duração dos efeitos psicológicos agudos entre as diferentes substâncias com propriedades psicadélicas poderão aqui ser relevantes do ponto de vista de análises de custo-benefício (que ainda permanecem por determinar).

Em conclusão, reitera-se que, à data da presente publicação, nenhuma substância psicadélica foi formalmente aprovada para utilização no contexto da clínica psiquiátrica: tanto o MDMA como a psilocibina estão a ser estudados em ensaios clínicos de fase 3 e o recurso a cetamina para tratamento de perturbações depressivas constitui – pelo menos por enquanto – uma utilização *off-label* do fármaco. Apenas o futuro ditará se as substâncias psicadélicas reúnem tanto o benefício terapêutico como o perfil de segurança necessários a qualquer fármaco clinicamente disseminado, adicionando-se ainda questões sobre a acessibilidade deste tratamento e a sua integração nos sistemas de cuidados de saúde.

## Referências

- Anand, A. *et al.* (2023). Ketamine versus ECT for nonpsychotic treatment-resistant *major* depression. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302399>
- Andersen, K. A. *et al.* (2021). Therapeutic effects of classic serotonergic psychedelics: A systematic review of modern-era clinical studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 143 (2), 101-118.
- Barba, T. *et al.* (2022). Effects of psilocybin versus escitalopram on rumination and thought suppression in depression. *BJPsych Open*, 8 (5), e163. <https://doi.org/10.1192/bjo.2022.565>
- Berman, J. & Ambrose, A. J. (2022). Prioritizing patient preferences: A practical guide for tailoring treatment choices in interventional psychiatry. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83 (3), 40794.
- Carhart-Harris, R. *et al.* (2021). Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *New England Journal of Medicine*, 384 (15), 1402-1411.
- Carhart-Harris, R. & Goodwin, G. M. (2017). The therapeutic potential of psychedelic drugs: past, present, and future. *Neuropsychopharmacology*, 42 (11), 2105-2113.
- Dore, J. *et al.* (2019). Ketamine assisted psychotherapy (KAP): Patient demographics, clinical data and outcomes in three large practices administering ketamine with psychotherapy. *Journal of Psychoactive Drugs*, 51 (2), 189-198.
- Feduccia, A. A. *et al.* (2019). Breakthrough for trauma treatment: safety and efficacy of MDMA-assisted psychotherapy compared to paroxetine and sertraline. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 650.
- Grabski, M. *et al.* (2022). Adjunctive ketamine with relapse prevention–based psychological therapy in the treatment of alcohol use disorder. *American Journal of Psychiatry*, 179 (2), 152-162.
- Hendricks, P. S. *et al.* (2015). Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *Journal of Psychopharmacology*, 29 (3), 280-288.



- Huxley, A. (1977). *Moksha: Classic Writings on Psychedelics and the Visionary Experience*, editado por Michael Horowitz e Cynthia Palmer. Rochester: Park Street.
- Johansen, P.-Ø. & Krebs, T. S. (2015). Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: A population study. *Journal of Psychopharmacology*, 29 (3), 270-279.
- Johnson, M. W., Richards, W. A. & Griffiths, R. R. (2008). Human hallucinogen research: Guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*, 22 (6), 603-620.
- Kelmendi, B. et al. (2022). *Psychedelics*. *Current Biology*, 32(2), R63-R67.
- Kishimoto, T. et al. (2016). 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*, 46 (7), 1459-1472.
- Loo, C. et al. (2023). Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): Randomised double-blind active-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 1-9.
- Marcantoni, W. S. et al. (2020). 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*, 277, 831-841.
- Mitchell, J. M. et al. (2023). MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: A randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Nature Medicine*, 29 (10), 2473–2480.
- Mitchell, J. M. et al. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*, 27 (6), 1025-1033.
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68 (2), 264-355.
- Nikolin, S. et al. (2023). Ketamine for the treatment of major depression: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 3 (62), 102127, doi: [10.1016/j.eclinm.2023.102127](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102127)
- Pathawys (2022). *COMPASS Pathways presents largest ever study of psilocybin therapy, at American Psychiatric Association annual meeting*. <https://ir.compasspathways.com/news-releases/news-release-details/compass-pathways-presents-largest-ever-study-psilocybin-therapy/>
- Pollan, M. (2019). *How to Change your mind: What the New Science of Psychedelics Teaches Us about Consciousness, Dying, Addiction, Depression, and Transcendence*. Londres: Penguin Books.
- Tedesco, S. et al. (2021). The efficacy of MDMA (3, 4-Methylenedioxymethamphetamine) for post-traumatic stress disorder in humans: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*, 13(5).
- Walsh, Z. et al. (2022). Ketamine for the treatment of mental health and substance use disorders: comprehensive systematic review. *BJPsych Open*, 8 (1), e19.
- Wieckiewicz, G. et al. (2021). Lysergic acid diethylamide, psilocybin and dimethyltryptamine in depression treatment: A systematic review. *Pharmaceuticals*, 14 (8), 793.
- Wolff, M. et al. (2020). Learning to let go: a cognitive-behavioral model of how psychedelic therapy promotes acceptance. *Frontiers in Psychiatry*, 5.



Xu, Y. *et al.* (2016). Effects of low-dose and very low-dose ketamine among patients with *major* depression: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19 (4), pyv124.

Yaden, D. B., Yaden, M. E. & Griffiths, R. R. (2021). Psychedelics in psychiatry – Keeping the renaissance from going off the rails. *JAMA Psychiatry*, 78 (5), 469-470.



***A investigação clínica com  
psicadélicos em adições***



**Frederico Magalhães**

A utilização de psicadélicos para tratar as adições remonta, pelo menos em contextos ocidentais, aos anos 50 do século XX e a uma província remota na costa oeste do Canadá. O jovem psiquiatra britânico, Humphrey Osmond, insatisfeito com a falta de apoio institucional à investigação com mescalina no seu centro hospitalar em Londres, encontrou na zona rural de Saskatchewan um ambiente político e científico convidativo à investigação com psicadélicos. Osmond e o seu colega Abram Hoffer iniciaram um programa investigativo com LSD, recentemente comercializado pela Sandoz, doseando inicialmente colegas, familiares e voluntários e depois então pacientes do Hospital Psiquiátrico de Saskatchewan. A ideia de utilizar o LSD para o tratamento de adições surgiu do enquadramento do LSD, na altura, como um psicotomimético, ou seja, uma substância indutora de experiências quasi-psicóticas. Osmond e Hoffer consideraram potencialmente relevante a semelhança entre os efeitos agudos do LSD e o *delirium tremens*, um estado confusional agudo que alguns dependentes de álcool experimentam em caso de abstinência e que por vezes induz uma abstinência prolongada de modo espontâneo. Propuseram que a indução de um estado delirante «seguro» em doentes com dependência do álcool pudesse ter efeitos benéficos.

As experiências iniciais de Osmond e Hoffer revelaram-se promissoras, com relatos de abstinência imediata e prolongada, e durante a década subsequente trataram mais de 700 doentes com alcoolismo, reportando estados de abstinência prolongada em cerca de metade dos doentes, uma taxa claramente superior aos outros tratamentos então disponíveis. Entretanto, as experiências e relatos dos doentes haviam levado a uma revisão do modelo teórico. Ao invés de estados delirantes medonhos, os pacientes reportavam frequentemente experiências muito positivas, incluindo o desenvolvimento de entendimentos filosóficos ou religiosos, experiências transcendentais e um aumento de sensibilidade aos sentimentos alheios. Começava a questionar-se o modelo psicotomimético dos psicadélicos e, ao mesmo tempo, a desenvolver-se um entendimento da importância do contexto terapêutico em que se dava a toma do LSD, em termos de se alcançarem experiências mais positivas ou transformativas (Pollan, 2019).

Partindo das experiências no Saskatchewan, nos anos subsequentes muitos outros grupos de investigação, sobretudo nos Estados Unidos da América e na Europa, desenvolveram ensaios clínicos com psicadélicos para o tratamento de adições, com substâncias como o LSD mas também com a mescalina e a dipropiltriptamina. Embora a investigação clínica na altura não cumprisse sempre com os parâmetros atualmente considerados importantes em investigação clínica, décadas depois, em 2012, uma metanálise viria a reunir os dados de seis ensaios randomizados dos anos 50 e 60 que testaram o LSD no tratamento da dependência do álcool. Os resultados demonstraram que o

tratamento com LSD será muito superior às respetivas condições de controlo, com uma taxa de abstinência média na ordem dos 15%, o que é bastante superior às taxas geralmente verificadas com outros tratamentos atuais. Alguns dos estudos incluídos oferecem algum entendimento da experiência vivida do tratamento, relatando que os participantes se tornaram mais *self-accepting* e capazes de mostrar maior abertura e de adoptar uma visão mais positiva e otimista no que respeita à capacidade de enfrentar problemas no futuro. (Krebs & Johansen, 2012)

Nessa fase inicial da investigação, os tratamentos psicadélicos para adições focaram-se sobretudo nas dificuldades relacionadas com o álcool, com algumas poucas exceções de relevo. Por exemplo, no início dos anos 70, num estudo com 78 homens consumidores de heroína sujeitos à supervisão judicial, os participantes foram randomizados a uma dose única de terapia assistida por LSD, no contexto de um programa residencial, ou a uma condição de controlo com terapia de grupo em ambulatório. Verificaram-se taxas de abstinência aos 12 meses de cerca de 33% no grupo de LSD, comparativamente a 5% no grupo de controlo (Savage & McCabe, 1973)

A partir do final dos anos 60, com o advento da «guerra às drogas» e de leis restritivas ao uso de psicadélicos, com a classificação destas substâncias como *schedule 1*, ou seja, «sem utilidade médica reconhecida», e pelas subsequentes dificuldades dos centros de investigação em obter a aprovação e financiamento necessários, a investigação clínica nesta área desacelerou ou praticamente cessou durante as quatro décadas seguintes.

Isto não impediu que se continuasse a realizar investigação não-clínica ou pré-clínica, que foi mantendo viva a promessa dos psicadélicos no tratamento das adições. Por exemplo, vários estudos observacionais, realizados sobretudo nos anos 70, descrevem remissões de estados de dependência como consequência do uso cerimonial de psicadélicos, sobretudo do *peyote*, entre culturas indígenas e religiões sincréticas. A título de curiosidade, os autores de um estudo epidemiológico que procurava estabelecer a incidência de alcoolismo entre os indígenas norte-americanos, por sinal de Saskatchewan, descreveram a frustração nesta tarefa por quase todos os adultos na população cumprirem critérios de «alcoólico». Tendo ido então procurar especificamente pessoas que não consumiam álcool, terão dado conta que muitos dos adultos abstinentes com antecedentes de consumo pesado de álcool pertenciam ao culto do *peyote*, um pequeno cacto com elevado teor de mescalina (Roy, 1973).

Ao mesmo tempo, durante este interregno nos ensaios clínicos, foi sendo desenvolvida alguma investigação com modelos animais, começando a delinear-se algum entendimento da psicofarmacologia destas substâncias, como seja a importância do recetor específico da serotonina – o 5HT<sub>2A</sub> – como alvo dos psicadélicos clássicos, tais como o LSD, psilocibina e DMT.

No início nos anos 90, e sobretudo a partir do novo milénio, a investigação clínica com psicadélicos ganhou novo fulgor, sendo usual utilizar-se o termo «renascimento psicadélico», para descrever este período de renovado interesse científico, médico e social no potencial terapêutico destas substâncias (Yaden, Yaden & Griffiths, 2021).

Desde então, têm vindo a ser desenvolvidos ensaios clínicos com psicadélicos para várias condições psiquiátricas, tais como a depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, dificuldades psicoespirituais em contexto de doença terminal, a perturbação do stress pós-traumático (Breeksema *et al.*, 2020) e anorexia (Spriggs *et al.*, 2021). As adições não ficaram de fora, com alguns estudos já concluídos e bastantes a decorrer ou prestes a arrancar. Entretanto, foi-se gerando algum consenso à volta de um modelo terapêutico base (Johnson, Richards & Griffiths, 2008), reconhecendo a importância do contexto terapêutico para o tratamento com substâncias psicadélicas, sendo este modelo geralmente designado de «terapia assistida por psicadélicos» ou «psicadélicos com apoio psicológico». O modelo distingue três fases importantes: Preparação, Dosagem e Integração. Na Preparação, que pode contemplar de uma até várias sessões, os guias terapêuticos preparam o participante para a experiência e há uma ênfase no desenvolvimento de uma relação de confiança mútua. Na Dosagem, sugere-se que o participante tome a substância num contexto calmo e contido e que os guias adotem uma postura caracterizada por uma presença atenta, cuidadosa e essencialmente não interventiva. Na Integração, que podem ser uma ou várias sessões, os guias apoiam o participante na revisão da experiência que tiveram e na aplicação dos *insights* relevantes para a sua vida quotidiana. Alguns centros e autores têm integrado modelos psicoterapêuticos específicos em torno deste modelo base, integrando, de forma mais ou menos explícita, *frameworks* de terapia cognitivo-comportamental, ou terapia de aceitação e compromisso.

Outro desenvolvimento importante tem sido a consagração da psilocibina, princípio ativo dos cogumelos «mágicos», como a substância mais utilizada nos ensaios de terapia com psicadélicos. A psilocibina tomou o lugar que terá sido do LSD nos anos 50 e 60 do século XX, sobretudo por motivos práticos, uma vez que tem um tempo de ação mais curto do que o LSD. De referir também outras substâncias como o MDMA e a ketamina, que, embora não sejam consideradas substâncias psicadélicas clássicas, também têm ganho algum relevo como potenciais tratamentos para adições.

Olhando então para o panorama atual da investigação clínica de terapia com psicadélicos para o tratamento de adições, as condições mais estudadas têm sido o tabagismo e o alcoolismo, sendo que os resultados dos estudos observacionais e os ensaios clínicos concluídos recentemente sugerem um potencial terapêutico importante.

Os estudos observacionais não são o objeto deste texto, mas representam uma contribuição e fundamentação importante para a investigação clínica nesta área. Existe uma larga variedade de estudos deste tipo, que se diferenciam pelo tipo de estudo, tipo de adição, tipo de experiência psicadélica, incluindo substâncias como os psicadélicos clássicos, ou substâncias como a *ayahuasca*, 5-Meo-DMT e a ibogaína, frequentemente utilizadas em contextos xamânicos ou rituais. De forma quase universal, os resultados destes estudos associam o uso de substâncias psicadélicas a reduções na patologia aditiva e no uso problemático de substâncias. Incluem também frequentemente pistas importantes sobre potenciais mecanismos terapêuticos: por exemplo, os inquiridos reportam frequentemente mudanças nas prioridades ou valores de vida como facilitadoras da redução do uso indevido de substâncias, classificando as experiências como altamente significativas e esclarecedoras. Alguns estudos analisam potenciais mediadores do efeito terapêutico e associam, por exemplo, uma maior redução no consumo de drogas a experiências do tipo místico ou a experiências com maior significado pessoal e com desenvolvimento de *insight* (Zafar *et al.*, 2023).

Muito do interesse dos estudos observacionais, não tendo o rigor dos ensaios clínicos, e não podendo atravessar o *gap* entre correlação e causalidade, advém de sugerirem eficácia terapêutica em contextos de mundo real, e de incluírem populações com um elevado grau de complexidade psiquiátrica, muito comum em pessoas com adições, que de forma geral os excluiria de grande parte dos ensaios clínicos.

Passando para os ensaios clínicos já concluídos, estes têm-se focado sobretudo sobre a dependência do álcool, com apenas um estudo a incidir sobre a dependência da nicotina. Começando por este último, uma equipa da Universidade de John Hopkins (Johnson *et al.*, 2014) conduziu inicialmente um ensaio clínico sem grupo de controlo, em que administraram a 15 fumadores (com uma média de 19 cigarros por dia) um tratamento que incluía um programa de 15 semanas com sessões semanais de terapia cognitivo-comportamental para cessação tabágica, e duas ou três sessões de psicoterapia assistida por psilocibina, usando doses de 20 a 30 mg/70 kg. Reportaram que, dos 15 participantes, 12 (80%) tinham cessado totalmente o uso de tabaco aos seis meses. Em termos de potenciais mediadores do efeito, os participantes abstinentes aos seis meses tiveram mais experiências do tipo místico durante as sessões com psilocibina quando comparados com os participantes que recaíram. Num artigo subsequente (Johnson, Garcia-Romeu & Griffiths, 2017), os autores reportam que 11 doentes (75%) mantiveram a abstinência dois anos após o tratamento. Os autores referem que estes resultados comparam muito favoravelmente com os melhores tratamentos farmacológicos atualmente disponíveis, em que se conseguem taxas de abstinência na ordem dos 30%

Em 2015, retomando a investigação clínica com psicadélicos no tratamento do alcoolismo, desenvolvida nos anos 50 e 60, um grupo liderado por Bogenschutz (Bogenschutz *et al.*, 2015), nos

Estados Unidos da América, conduziu um estudo-piloto com 10 doentes com dependência do álcool. No decorrer de um programa de 12 semanas de terapia psicossocial e motivacional, os participantes receberam duas doses de psilocibina de 0.3mg/kg e 0.4mg/kg às quatro e oito semanas, respetivamente. Passadas 36 semanas da intervenção, observaram uma redução média de 26% nos dias com consumo de álcool, paralelamente a melhorias em medidas psicológicas associadas ao consumo de álcool.

Tendo como base estes resultados promissores, o mesmo grupo desenvolveu um estudo mais amplo (Bogenschutz *et al.*, 2022), com 95 doentes com dependência de álcool, em que os participantes tiveram duas sessões de dosagem em contexto terapêutico, sendo que metade receberam psilocibina (25 a 40 mg/70 kg) e os restantes, o grupo de controlo, receberam 50-100 mg de difenidramina, um anti-histamínico com alguns efeitos sedativos e fisiológicos. Oito meses após a intervenção, o grupo da psilocibina reportou uma percentagem média de dias com consumo pesado de álcool de 10%, comparativamente a 24% no grupo de controlo.

De referir que estes estudos se destacam entre a generalidade dos ensaios clínicos com psicadélicos, por serem dos poucos cujos autores apresentaram um *framework* psicoterapêutico específico e uma explicação do desenvolvimento desse *framework*, neste caso baseado no modelo META (*Motivational Enhancement and Taking Action*). Nessa interseção da psicoterapia, dos psicadélicos e das adições, os autores destacam fatores importantes como a maximização da segurança, a otimização do contexto (*set and setting*) e a relação entre a experiência aguda e as alterações a longo prazo. De salientar nesse *framework* a distinção feita entre as quatro sessões iniciais mais estritas ao manual terapêutico e as sessões subsequentes ao tratamento com psilocibina, baseadas numa postura terapêutica mais aberta (Bogenschutz & Forchimes, 2017).

Olhando então para tratamentos com outras substâncias, destaca-se um estudo-piloto de psicoterapia assistida por MDMA para o tratamento do Transtorno de Uso de Álcool (TUA). O MDMA é farmacologicamente um agente de liberação de monoaminas e, não sendo um psicadélico clássico, tem sido desenvolvido num modelo de terapia assistida por substâncias, de forma análoga aos psicadélicos. Com efeitos agudos tais como a elevação do humor, a promoção de empatia e sentimentos de proximidade afetiva aos outros, a facilitação de processos de imaginação e memória, bem como redução de ativação da amígdala, o MDMA tem sido aplicado sobretudo no contexto do tratamento da Perturbação de Stress Pós-Traumático (PSPT). Segundo o modelo terapêutico em vigor, o MDMA permitirá que se revise, processe e reavalie memórias traumáticas sem que se despoletem as respostas usuais de sobrecarga emocional ou somática que de outro modo interferem com esse processo. A proposta de aplicação do MDMA ao TUA prende-se com a constatação de que o uso indevido do álcool está frequentemente associado a experiências traumáticas no início da vida (Sessa,



2018). No estudo em causa (Sessa *et al.*, 2021), 14 doentes com TUA completaram um programa comunitário de desintoxicação do álcool antes de participarem num programa de oito semanas de Terapia Orientada para a Recuperação. No decorrer desse programa submeteram-se a duas sessões com 187.5 mg de MDMA com apoio psicológico. No *follow-up* aos nove meses, o consumo médio de álcool fixava-se em 18.7 unidades por semana, contrastando com uma média de 130.6 unidades por semana anterior ao tratamento.

Seria importante ainda mencionar a cetamina, um anestésico antagonista do NMDA, que, não sendo um psicadélico clássico, tem efeitos psicadélicos em doses sub-anestésicas e também tem sido utilizado como facilitador de processos terapêuticos. A cetamina surge especialmente relevante no panorama atual de terapia com psicadélicos por ser a única substância deste tipo cujo uso médico se encontra licenciado, por ser um anestésico de uso comum. Um estudo realizado na Rússia nos anos 90 (Krupitsky & Grinenko, 1997) constatou uma potenciação significativa na eficácia de um programa *standard* de alcoolismo quando suplementado com uma abordagem opcional designada *de Ketamine Psychedelic Therapy* (KPT), que associa infusões com cetamina a uma abordagem terapêutica psicodinâmica. Reportaram que 66% dos doentes cujo tratamento foi suplementado com KPT mantiveram a abstinência total ao final de um ano, comparativamente com 24% dos doentes que completaram o programa habitual. Um estudo mais recente (Dakwar *et al.*, 2020), randomizou 40 pacientes inscritos num tratamento ambulatorio de *Motivational Enhancement Therapy* (MET), sendo que 17 doentes receberam uma infusão de cetamina (sem apoio psicológico) e os restantes 23 no grupo de controlo uma infusão de midazolam. Os seus autores verificaram que a cetamina aumentou significativamente a probabilidade de abstinência, atrasou o tempo de recaída e reduziu a probabilidade de dias de consumo excessivo de álcool em comparação com o midazolam. De referir que neste estudo a cetamina não foi administrada segundo o modelo de terapia com psicadélicos e, por isso, talvez se entenda mais como um tratamento farmacológico no contexto de um processo terapêutico.

Por fim, a ibogaína, uma substância psicoativa derivada de uma planta originária da África Central e utilizada há centenas de anos em contextos xamânicos. Não sendo considerado um psicadélico clássico, e tendo um perfil farmacológico bastante diferente destes, pode induzir estados alterados de consciência descritos como «um sonhar acordado» e com efeitos que podem durar até vários dias. Tem sido escassa a investigação clínica até à data. A ibogaína distingue-se dos psicadélicos clássicos também por ter um perfil de risco médico mais significativo, sobretudo o risco de paragem cardíaca. Não obstante, tem ganhado relevância como um atenuador de sintomas de abstinência. Um grupo de Rockville, nos Estados Unidos da América (Alper *et al.*, 1999), reuniu dados sobre 42 casos de pessoas com dependência de heroína, que trataram com ibogaína, entre 1962 e 1993. Os doentes, tendo

tomado a sua usual dose de opioide no dia anterior, encontravam-se já na sua maioria a experimentar efeitos de abstinência, e submeteram-se a doses de ibogaína (19.3mg em média) num ambiente controlado, mas sem um contexto terapêutico explícito. Os resultados reportados são muito promissores: a maior parte dos participantes reportou uma redução rápida nos sintomas de abstinência. Cerca de 75% dos doentes reportaram nenhuns sintomas de abstinência às 48 horas e reportaram não procurar opioides nas 72 horas subsequentes à dose de ibogaína. Estão em marcha vários estudos com ibogaína ou seus derivados para o tratamento de sintomas de abstinência em pessoas dependentes de heroína. Embora não contemplem o modelo de terapia assistida por psicadélicos referido acima, existem inúmeros relatos de pessoas que trataram dependências com iboga noutros contextos e que reportam uma característica fundamental dos tratamentos com psicadélicos: estados alterados de consciência que permitem um aparente acesso a *insights* psicológicos ou autobiográficos relevantes ao processo de cura, como sejam sobre aquilo que estará na origem dos problemas, ou clareza sobre o futuro. No caso da ibogaína, estes *insights* ou determinações serão possivelmente potenciados por um simultâneo alívio do desejo de consumo ou de sintomas de abstinência. Por não constar da lista de substâncias psicoativas controladas em Portugal, existem atualmente no panorama nacional alguns centros que oferecem serviços terapêuticos com recurso a ibogaína.

Em termos de direções futuras, o tratamento de adições parece estar algo sub-representado na recente expansão de investigação desta área. Numa apresentação ao público na qual participei recentemente no Imperial College, ficámos sensibilizados pela intervenção de uma representante de pessoas com adições, que nos interpelou perante a plateia “Nós estamos a morrer, todos os dias a morrer. Porque é que não nos ajudam? Porque não há investigação para nós?”. De facto, numa lista recente do *site Psychedelic Spotlight*, com 113 de ensaios clínicos psicadélicos em fase de recrutamento, apenas três se relacionam com adições. Podemos apontar diversas razões para que isto aconteça, como seja a falta de advocacia, o menor interesse do sector privado, dificuldades com angariação de fundos, e a suposta complexidade psiquiátrica destas populações. Tendo sido as adições uma área de aplicação pioneira das terapias com psicadélicos, e sendo os resultados tão promissores, seria importante não ficarem esquecidas no contexto deste «renascimento». Parecem estar em marcha diversos estudos, como sejam de MDMA para PSPT com TUA, MDMA para PSPT com TUO no contexto pós-parto, e dois estudos com psilocibina no Imperial College: um para tratar a adição do jogo, outro para a manutenção de abstinência em doentes recém-tratados. Aguardamos por novos desenvolvimentos.

## Referências

- Alper, R. K. *et al.* (1999). Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine. *American Journal on Addictions*, 8 (3), 234-242.
- Bogenschutz, M. P. *et al.* (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology*, 29 (3), 289-299.
- Bogenschutz, M. P. & Forcehimes, A. A. (2017). Development of a psychotherapeutic model for psilocybin-assisted treatment of alcoholism. *Journal of Humanistic Psychology*, 57 (4), 389-414.
- Bogenschutz, M. P. *et al.* (2022). Percentage of heavy drinking days following psilocybin-assisted psychotherapy vs placebo in the treatment of adult patients with alcohol use disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 79 (10), 953-962.
- Breeksema, J. J. *et al.* (2020). Psychedelic treatments for psychiatric disorders: A systematic review and thematic synthesis of patient experiences in qualitative studies. *CNS Drugs*, 34 (9), 925-946.
- Dakwar, E. *et al.* (2020). A single ketamine infusion combined with motivational enhancement therapy for alcohol use disorder: A randomized midazolam-controlled pilot trial. *American Journal of Psychiatry*, 177 (2), 125-133.
- Johnson, M. W. *et al.* (2014). Pilot study of the 5-HT<sub>2A</sub>R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of Psychopharmacology*, 28 (11), 983-992.
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A. & Griffiths, R. R. (2017). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43 (1), 55-60.
- Johnson, M. W., Richards, W. A. & Griffiths, R. R. (2008). Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*, 22 (6), 603-620.
- Krebs, T. S & Johansen, P-Ø. (2012) Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol*, 26, 994–1002.
- Krupitsky, E. M. & Grinenko, A. Y. (1997) Ketamine psychedelic therapy (KPT): A review of the results of ten years of research. *Journal of Psychoactive Drugs*, 29 (2), 165-183.
- Pollan, M. (2019). *How to Change your mind: What the New Science of Psychedelics Teaches Us about Consciousness, Dying, Addiction, Depression, and Transcendence*. Londres: Penguin Books.
- Roy, C. (1973). Indian peyotists and alcohol. *American Journal of Psychiatry*, 130 (3), 329-b-330.
- Savage, C. & McCabe, L. (1973). Residential psychedelic (LSD) therapy for the narcotic addict. *Arch Gen Psychiatry*, 28, 808–814.
- Sessa, B. (2018). Why MDMA therapy for alcohol use disorder? And why now? *Neuropharmacology*, 142, 83-88.
- Sessa, B. *et al.* (2021) First study of safety and tolerability of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in patients with alcohol use disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 35 (4), 375-83.
- Spriggs, M. J. *et al.* (2021). Study protocol for “Psilocybin as a treatment for anorexia nervosa: A pilot study”. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 735523. doi: 10.3389/fpsy.2021.735523

Yaden, D. B., Yaden, M. E. & Griffiths, R. R. (2021). Psychedelics in psychiatry – Keeping the renaissance from going off the rails. *JAMA Psychiatry*, 78 (5), 469-470.

Zafar, R. *et al.* (2023). Psychedelic therapy in the treatment of addiction: the past, present and future. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1183740. Doi: [10.3389/fpsy.2023.1183740](https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1183740)

## Outra bibliografia consultada

Davis, A. K. *et al.* (2018). The epidemiology of 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) use: Benefits, consequences, patterns of use, subjective effects, and reasons for consumption. *Journal of Psychopharmacology*, 32 (7), 779-792.

Fábregas, J. M. (2010). Assessment of addiction severity among ritual users of *ayahuasca*. *Drug Alcohol Depend.*, 111, 257–261.

Garcia-Romeu, A. *et al.* (2019). Cessation and reduction in alcohol consumption and misuse after psychedelic use. *Journal of Psychopharmacology*, 33 (9), 1088-1101.

Garcia-Romeu, A. *et al.* (2020). Persisting reductions in cannabis, opioid, and stimulant misuse after naturalistic psychedelic use: An online survey. *Frontiers in Psychiatry*, 2020955.

Johnson, M. W. *et al.* (2017). An online survey of tobacco smoking cessation associated with naturalistic psychedelic use. *Journal of Psychopharmacology*, 31 (7), 841-850.

Johnson, M. W. (2022). Classic psychedelics in addiction treatment: The case for psilocybin in tobacco smoking cessation. *Disruptive Psychopharmacology*, 213-227.

Pisano, V. D. *et al.* (2017). The association of psychedelic use and opioid use disorders among illicit users in the United States. *Journal of Psychopharmacology*, 31 (5), 606-613.

# *A psilocibina e as suas utilizações terapêuticas*



**Carolina Seybert**

**Gonçalo Cotovio**

**Albino J. Oliveira-Maia**

## Introdução

Na última década, na área da Psiquiatria e Saúde Mental, tem-se assistido a um aumento do interesse por tratamentos com substâncias psicadélicas. Estas são definidas muito globalmente como substâncias que induzem estados alterados de consciência, descritas em termos de distorções perceptuais, cognitivas e emocionais, que levam ao uso de termos alternativos tais como alucinogéneos, empatogéneos ou dissociativos, entre outros. Na investigação clínica estão a ser testadas vários destes compostos, tanto os clássicos, com efeito farmacológico de agonismo de recetores 2A da serotonina (5-HT), como os atípicos, com outros efeitos farmacológicos predominantes, sendo que a psilocibina é o psicadélico clássico mais estudado em ensaios clínicos aleatorizados. A psilocibina é produzida de forma natural por várias espécies de cogumelos, conhecidos pela população geral como cogumelos «mágicos», consumidos de forma recreativa ou cerimonial. No entanto, tem sido na sua forma sintética que tem vindo a demonstrar resultados promissores no tratamento de doenças neuropsiquiátricas, principalmente para a depressão resistente ao tratamento ou refratária. Embora o mecanismo de ação pelo qual a psilocibina atua no tratamento destas doenças não esteja ainda totalmente esclarecido, o seu efeito agonista dos recetores 5-HT 2A parece ser um elemento-chave para a sua eficácia.

Em 2018, de forma a apoiar e acelerar o avanço na investigação nesta área, a *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos da América (EUA) designou a psilocibina como *breakthrough therapy*, a ser estudada no tratamento da Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) (FDA, 2018). Na verdade, um ano depois, essa designação foi expandida para a Perturbação Depressiva *Major* (PDM), independentemente da resistência ao tratamento (FDA, 2019). Desde aí foram já publicados vários ensaios de fase 2, nos quais a psilocibina foi administrada em doses entre 1-25mg, em conjunto com algum tipo de intervenção psicológica, tendo sido reiterada a sua eficácia no tratamento das perturbações do humor descritas acima (Raison *et al.*, 2023; von Rotz *et al.*, 2023; Goodwin *et al.*, 2022). Assim, apesar de não ter sido ainda publicado nenhum ensaio fase 3, podemos antecipar a sua realização e, caso os resultados sejam favoráveis, a aprovação para o tratamento de PDM, nomeadamente nos EUA. Curiosamente, em junho deste ano, a FDA avançou com a publicação de linhas orientadoras para investigação com psicadélicos (FDA Research, 2023), tendo sido seguida pela Agência Europeia do Medicamento (European Medicines Agency, EMA) com a publicação de um

documento com objetivos sobreponíveis, o que demonstra um interesse conjunto dos EUA e da Europa no potencial terapêutico destas substâncias.

Apesar da sua eficácia e segurança ainda não estarem adequadamente demonstradas, e como tal ainda não terem sido aprovadas por agências reguladoras internacionais, observa-se um crescente interesse no uso de substâncias psicadélicas para tratamento de doenças psiquiátricas. Inquéritos dirigidos a psiquiatras nos EUA a questionar acerca do potencial de utilização clínica de psicadélicos clássicos, como a psilocibina, mostraram a existência de um interesse crescente. Especificamente, uma proporção maior de médicos considera integrar este tipo de tratamento na sua prática clínica, caso venham a ser aprovados, aumentando de 43%, em 2018, para 50%, em 2022 (Barnett, Siu & Pope, 2018; Barnett *et al.*, 2023). No entanto, a percentagem de respondentes a estes inquéritos é de apenas 13%, podendo indicar a necessidade de maior disseminação de informação e conhecimento sobre estas estratégias terapêuticas. Apesar disso, tem continuado a crescer o investimento da indústria farmacêutica no desenvolvimento destas substâncias para o tratamento de várias perturbações e condições neuropsiquiátricas.

## **Investigação clínica com psilocibina e a sua eficácia**

### **Sintomas de depressão e ansiedade em pessoas com doença física grave**

Em 2011, um pequeno ensaio controlado (N=12), de desenho cruzado (*cross-over*, em que cada doente participa tanto no braço experimental ativo como no braço de controlo), em doentes com cancro em fase avançada, demonstrou uma tendência para a redução dos sintomas tanto de depressão como de ansiedade após a administração de 0.2 mg/kg psilocibina, em comparação com um placebo de niacina (250 mg) (Grob *et al.*, 2011). Mais tarde, dois ensaios com amostras maiores de doentes com diagnóstico oncológico (N=51 e N=29), também com um desenho cruzado e em dupla ocultação, demonstraram efeitos antidepressivos e de redução de ansiedade significativos com duas sessões de psilocibina, quando comparados com placebo ativo (Griffiths *et al.*, 2016; Ross *et al.*, 2016). É importante notar que os efeitos observados nestes últimos estudos foram de instalação rápida e mantidos seis meses após a toma de psilocibina.

Já em 2023, um estudo aberto de fase 2, também em doentes com cancro e PDM (N=30), utilizou uma dose fixa de 25 mg de psilocibina, tendo sido observada uma redução significativa da gravidade de sintomas depressivos (Agrawal *et al.*, 2023). Neste estudo, metade dos pacientes apresentou remissão completa dos sintomas depressivos às oito semanas. Formas semelhantes de sofrimento com sintomas

depressivos e existenciais podem também ser observados em doentes de idade mais avançada com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Nesse contexto foi demonstrada uma redução de sintomas de desmoralização após a administração de psilocibina, em conjunto com terapia de grupo, até três meses após a intervenção (Anderson *et al.*, 2020).

### **Perturbação depressiva *major***

Os efeitos antidepressivos das substâncias psicadélicas foram já estudados no contexto da PDM, independentemente da presença de resistência ao tratamento. Davis e colegas, num estudo aleatorizado, controlado por lista de espera (N=27), demonstraram a eficácia e segurança de duas sessões de administração de psilocibina (20 mg/70 kg e 30 mg/70 kg, nesta ordem) para o tratamento da PDM, com remissão em mais de 50% dos doentes (Davis *et al.*, 2021). No mesmo ano, Carhart-Harris e colegas mostraram que duas doses de psilocibina (10 mg e 25 mg) em dias não consecutivos eram igualmente eficazes a tratamento diário com escitalopram, num ensaio clínico aleatorizado e controlado por placebo (Carhart-Harris *et al.*, 2021). Em 2023, um novo estudo mostrou resultados positivos na comparação com placebo em 52 participantes diagnosticados com PDM. Neste ensaio clínico, os doentes foram aleatorizados para receber uma dose única de psilocibina (0.215 mg/kg) ou placebo, em conjunto com apoio psicológico (von Rotz *et al.*, 2023). Mais de metade dos participantes cumpriu critérios de remissão duas semanas após administração de psilocibina, o que foi significativamente superior ao resultado obtido no grupo placebo, em que apenas 12% remitiu.

### **Depressão refratária ou resistente ao tratamento**

Em 2016, um primeiro estudo de desenho aberto investigou a segurança e eficiência da psilocibina no tratamento da depressão refratária (Carhart-Harris *et al.*, 2016). Neste estudo não foi reportado nenhum efeito adverso importante e os sintomas depressivos estavam acentuadamente reduzidos após uma semana, assim como três e seis meses depois do tratamento com a psilocibina (Carhart-Harris *et al.*, 2018, 2016). Mais recentemente, um primeiro ensaio clínico aleatorizado de fase 2b, multicêntrico, testou o efeito do tratamento com diferentes doses de psilocibina (25 mg: N=79; 10 mg: N=75; 1 mg: N=79) em doentes com DRT (Goodwin *et al.*, 2022). A redução da gravidade de sintomas depressivos três semanas após a intervenção, quando comparada com a dose mais baixa (1 mg: -5.4), foi maior no grupo tratado com a dose mais elevada (25 mg: -12.0), mas não no grupo tratado com a dose intermédia (10 mg: -7.9). No entanto, na reavaliação efetuada às 12 semanas, estas diferenças estavam já esbatidas.



### **Perturbação de uso de substâncias**

A psilocibina tem sido igualmente explorada como estratégia de tratamento para as perturbações de uso de substâncias, sendo a condição mais estudada a perturbação de uso de álcool. Num primeiro estudo- piloto e de desenho aberto, foi testada a segurança e o efeito da psilocibina em dez participantes com perturbação de uso do álcool, onde foram administradas uma a duas doses de psilocibina e terapia de reforço motivacional (*Motivational Enhancement Therapy*; MET) (Bogenschutz *et al.*, 2015). Nesse estudo, a abstinência do álcool aumentou significativamente apenas após a administração de psilocibina e não depois de quatro semanas de MET que antecederam as sessões de administração de psilocibina. Este resultado positivo foi mantido pelo menos até às 36 semanas. Mais tarde, num ensaio aleatorizado e controlado por placebo ativo, com dupla ocultação, doentes com dependência de álcool diagnosticada de acordo com o DSM-IV (N=95) foram aleatorizados para tratamento com psilocibina ou o anti-histamínico difenidramina (Bogenschutz *et al.*, 2022). Este estudo mostrou que a percentagem média de dias com consumo excessivo de álcool durante o período de 32 semanas foi significativamente menor no grupo da psilocibina (10%) do que no grupo placebo (24%). Outra condição estudada foi o uso de tabaco, com um único estudo-piloto de desenho aberto (Johnson *et al.*, 2014). Neste estudo, os participantes (N=15) receberam duas ou três doses de psilocibina no contexto da terapia cognitivo-comportamental (TCC) para a cessação tabágica. 12 participantes mantiveram abstinência até seis meses no estudo de *follow-up* (Johnson *et al.*, 2017).

### **Outras perturbações neuropsiquiátricas**

A psilocibina foi também testada de forma experimental para outras doenças neuropsiquiátricas. Foi realizado um estudo-piloto para tratar os sintomas da Perturbação Obsessiva Compulsiva (POC) utilizando até quatro tomas de psilocibina, separadas por uma semana de intervalo, e variando as suas doses (Moreno *et al.*, 2006). Foi registada uma diminuição significativa da gravidade das obsessões e/ou compulsões em todos os participantes após as administrações de psilocibina, sendo que a redução variou entre 23% e 100%. Apesar deste resultado promissor não foram, até agora, publicados novos estudos no tratamento de POC com psilocibina. O efeito clínico da psilocibina tem sido adicionalmente explorado nas perturbações do comportamento alimentar (Spriggs *et al.*, 2021), com resultados preliminares promissores (Peck *et al.*, 2023; Spriggs *et al.*, 2021).

### **Limitações na avaliação da eficácia**

O desenho de estudo mais adequado para avaliar a eficácia de medicamentos experimentais é o ensaio clínico aleatorizado, controlado e em dupla ocultação. Nestes estudos, os efeitos do tratamento são

medidos em momentos pós-tratamento previamente definidos, e comparados entre os doentes a receber o medicamento experimental e aqueles tratados com placebo, que é habitualmente uma substância inerte. Estes ensaios controlam os efeitos que fatores inespecíficos podem ter no resultado do tratamento, como por exemplo, o impacto da expectativa de melhoria ou a remissão espontânea. Apesar de observarmos um aumento de estudos com psilocibina nos últimos anos, apenas recentemente foram publicados ensaios clínicos com psilocibina, aleatorizados e com grupo de controlo, sem cruzamento (Raison *et al.*, 2023; von Rotz *et al.*, 2023; Bogenschutz *et al.*, 2022; Goodwin *et al.*, 2022). Estes foram publicados após um estudo com comparador ativo, i.e., escitalopram, que seguiu um desenho de não-inferioridade (Carhart-Harris *et al.*, 2021). Os restantes ensaios são de menor dimensão e com desenho cruzado, por vezes com um grupo de controlo de doentes em lista de espera.

Os ensaios clínicos aleatorizados e controlados são o desenho ideal para a administração do medicamento experimental em dupla ocultação, ou seja, em ocultação tanto para o investigador como para o participante do estudo, permitindo assim um controlo adequado de efeitos placebo ou nocebo. Esta estratégia está dificultada no contexto de estudos com psicadélicos, mesmo em ensaios clínicos aleatorizados, controlados e cuidadosamente concebidos e conduzidos, dados os efeitos subjetivos associados à administração destas substâncias (Muthukumaraswamy, Forsyth & Lumley, 2021). É um desafio difícil, se não impossível, mimetizar um «estado alterado de consciência» tanto para o grupo placebo/controlo como para quem administra esta intervenção ou para os avaliadores. Estes desafios de ocultação foram abordados com várias abordagens, sejam comparadores de dose baixa (ex.: 1 mg de psilocibina), placebos ativos (ex.: niacina com uma resposta fisiológica de rubor) e/ou avaliadores centralizados e externos ao local de administração, para reduzir a possível influência da falta de ocultação durante os procedimentos de avaliação. No entanto, salvo raras exceções (Bogenschutz *et al.*, 2022), a maioria dos estudos não avalia e/ou não reporta informação relativa à eficácia de ocultação. Desta forma, as afirmações sobre a eficácia do tratamento com substâncias psicadélicas, como a psilocibina, são limitadas por estas circunstâncias.

Apesar destas dificuldades, os resultados clínicos de tratamentos com psilocibina são indicadores de resultados positivos, principalmente no contexto de perturbações do humor. No entanto, serão necessários mais ensaios clínicos para testar o efeito da psilocibina noutras indicações, nomeadamente por forma a confirmar evidência preliminar, tal como a que existe para a administração da psilocibina em conjunto com uma intervenção psicológica motivacional para o tratamento da perturbação de uso do álcool (Bogenschutz *et al.*, 2022; 2015). Por outro lado, para o tratamento da PDM ou DRT, são necessários ensaios fase 3 para informar uma possível aprovação regulamentar da psilocibina para estas indicações. No futuro, os ensaios deverão também incluir dados

longitudinais mais longos para informar sobre a durabilidade dos efeitos de redução de sintomas. Em alguns doentes, estas melhorias parecem não se manter 9-12 semanas após a intervenção (Goodwin *et al.*, 2022). Na verdade, durante os 12 meses após a intervenção com psilocibina para perturbação depressiva *major*, 33-42% dos doentes reportaram recorrer a medicação antidepressiva ou psicoterapia (Gukasyan *et al.*, 2022).

### **Particularidades da administração da psilocibina**

Os tratamentos com recurso a substâncias psicadélicas, como a psilocibina, são muitas vezes acompanhados por uma intervenção ou suporte psicológico antes, durante e/ou depois da administração da substância (Cavarra *et al.*, 2022; Schimmel *et al.*, 2022). As denominações das abordagens psicoterapêuticas variam entre «psicoterapia assistida por psilocibina» (Bogenschutz *et al.*, 2022; Davis *et al.*, 2021) e «psicoterapia assistida por medicação» (Ross *et al.*, 2016). Outros autores mencionam intervenções mais gerais, como «apoio psicológico» ou «psicoterapia de apoio» e remetem para materiais suplementares para informação mais específica (Carhart-Harris *et al.*, 2021). Vários estudos não referem com pormenor, nem nomeiam o tipo de intervenção psicológica aplicada (Goodwin *et al.*, 2022; Griffiths *et al.*, 2016; Grob *et al.*, 2011; Moreno *et al.*, 2006). Frequentemente são mencionadas abordagens de «preparação, apoio durante e após dosagem, integração» (Bogenschutz *et al.*, 2015, 2022; Carhart-Harris *et al.*, 2018; Johnson *et al.*, 2014) ou são referidas diretrizes de segurança (Carhart-Harris *et al.*, 2021; Davis *et al.*, 2021; Griffiths *et al.*, 2016) que foram publicadas por Johnson e colegas no passado (Johnson, Richards & Griffiths, 2008). Todos os tratamentos com psilocibina para perturbação de uso do álcool mencionam a ‘terapia de reforço motivacional’ (MET) antes e após as sessões psicadélicas (Bogenschutz *et al.*, 2022; 2015). Dois estudos utilizaram princípios de terapia cognitivo-comportamental (Bogenschutz *et al.*, 2022; Johnson *et al.*, 2014). Com exceção de alguns estudos mais antigos (Grob *et al.*, 2011; Moreno *et al.*, 2006), todos os procedimentos de tratamento diferenciaram entre sessões de preparação, de dosagem (suporte à administração da psilocibina) e de integração após a sessão de administração. O número total de sessões e intervenção psicológica nestes estudos varia entre 3 a 20, das quais uma a duas sessões são para administração da psilocibina. No entanto, nenhum ensaio se propôs a estudar a contribuição específica das intervenções psicológicas e de suporte, que acompanham a administração da substância psicadélica, para a eficácia de substâncias como a psilocibina.

## Efeitos Adversos

Reportar os eventos adversos na administração de qualquer medicamento experimental, incluindo a psilocibina, é essencial para informar a prática clínica. Nos ensaios clínicos, podem ser utilizadas várias estratégias para avaliar «eventos adversos (EAs)», «eventos adversos graves (EAG)» e «eventos adversos de interesse especial (EAIes)». Na identificação de eventos adversos graves, como presença de pensamentos ou comportamentos de suicídio, é «boa prática clínica» utilizar métodos ativos de identificação destes acontecimentos, com escalas de avaliação como a *Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)*, durante todas as visitas do ensaio. Esta avaliação vai para além da informação que poderá estar presente no relato espontâneo de ideação ou comportamentos suicidários ou da observação clínica. Com uma avaliação mais sistemática espera-se que sejam identificados pensamentos e comportamentos que de outra forma poderiam passar despercebidos, acedendo também à sua gravidade da ideação suicida. Três estudos com psilocibina utilizaram a C-SSRS enquanto testavam o efeito da psilocibina (Goodwin *et al.*, 2022; Davis *et al.*, 2021a; Goodwin *et al.*, 2022; Anderson *et al.*, 2020). Em alguns estudos foram utilizadas ferramentas sistematizadas para a identificação e comunicação de todos os tipos de EA, em cada visita do ensaio, tais como sistemas codificação de EA de acordo com o *Dicionário Médico para Atividades Regulamentares (MedDRA)* (Bogenschutz *et al.*, 2022; Goodwin *et al.*, 2022; Carhart-Harris *et al.*, 2021). Relativamente aos EAs reportados e mais comuns, como dor de cabeça, náuseas e ansiedade, estes têm sido descritos como podendo ter um carácter transitório (Breeksema *et al.*, 2022).

## Risco de abuso de substâncias

O potencial ou risco para comportamentos de abuso de uma substância, como a psilocibina, é a possibilidade ou a tendência desta ser utilizada em situações não médicas, mesmo que esporadicamente, devido aos efeitos psicoativos que produz, como sejam euforia, sedação ou alterações de humor (Bonson, 2017). A informação detalhada sobre o potencial de abuso contribui para a análise e ponderação do risco-benefício da utilização médica de uma substância, podendo estas não depender somente das propriedades farmacocinéticas, nem dos efeitos neuro-químicos no cérebro, mas também das características da população em estudo, como a sua idade, comorbilidades psiquiátricas e da saúde física.

Muitos dos estudos com psicadélicos em populações clínicas, com exceção de alguns ensaios com 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) (Mitchell *et al.*, 2021), não avaliam de forma sistemática o potencial de abuso após a intervenção com a droga experimental. A maioria dos ensaios publicados na área dos psicadélicos não apresenta uma percentagem ou frequência relativamente ao potencial de

abuso de qualquer das substâncias psicadélicas estudadas. No entanto, alguns dos ensaios clínicos que testaram a psilocibina descreveram o potencial de abuso. Num estudo, os autores afirmam que nenhum participante abusou ou se tornou dependente da psilocibina (Ross *et al.*, 2016). Da mesma forma, três outros estudos com psilocibina abordaram a possibilidade de dependência de substâncias durante o ensaio ( Davis *et al.*, 2021; Bogenschutz *et al.*, 2015; Johnson *et al.*, 2014), bem como num período de *follow-up* (Gukasyan *et al.*, 2022). Os participantes não referiram o consumo de psilocibina ou de outras drogas psicadélicas fora do contexto clínico, mesmo seis meses após a intervenção (Gukasyan *et al.*, 2022), e alguns até recusaram a possibilidade de participar em mais sessões de psilocibina (Davis *et al.*, 2021).

## Conclusão

Apesar de observamos repostas clínicas promissoras nos tratamentos com psilocibina, em doentes com PDM e DRT, é possível identificar pelo menos três áreas nas quais a investigação clínica deverá contribuir num futuro próximo para clarificar o papel da psilocibina no tratamento de doença mental. Primeiro, à medida que o número de ensaios clínicos aleatorizados, controlados e multicêntricos aumente, admite-se que sejam incluídos, nesses futuros ensaios, momentos de avaliação mais distanciados do momento da intervenção com psilocibina. Assim podemos vir a perceber melhor a durabilidade da redução de sintomas e também estudar a frequência com que estas intervenções devem ser feitas para melhores resultados clínicos. Por outro lado, os futuros ensaios devem avaliar e reportar de forma sistemática os EAs associados a estes tratamentos, i.e., durante a administração da psilocibina e até ao final do estudo, devendo ainda incluir uma avaliação sobre potenciais riscos e comportamentos de abuso durante toda a duração do estudo. Estes dados irão contribuir para uma melhor compreensão sobre os EAs e apoiar o esclarecimento de futuros doentes sobre potenciais riscos. Finalmente, os futuros doentes e clínicos devem estar informados sobre a presente heterogeneidade das intervenções psicológicas que acompanham a administração da psilocibina e que esta componente dos tratamentos ainda não se encontra empiricamente testada. Destas formas, admite-se que esta área de investigação clínica possa vir a testar de forma cabal as promessas de utilidade terapêutica dos psicadélicos, que desde tão cedo têm vindo a ser discutidos na imprensa generalista e na opinião pública, tanto ou mais do que nos meios médicos e científicos especializados.

## Referências

- Agrawal, M. *et al.* (2023). Assessment of psilocybin therapy for patients with cancer and major depression disorder. *JAMA Oncology*, 9 (6), 864-866. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.0351>
- Anderson, B. T. *et al.* (2020). Psilocybin-assisted group therapy for demoralized older long-term AIDS survivor men: An open-label safety and feasibility pilot study. *EClinicalMedicine*, 27, 100538. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100538>
- Barnett, B. S. *et al.* (2023). American psychiatrists' opinions about classic hallucinogens and their potential therapeutic applications: A 7-year follow-up survey. *Psychodelic Medicine*, <https://doi.org/10.1089/psymed.2023.0036>
- Barnett, B. S., Siu, W. O. & Pope, H. G. (2018). A survey of American psychiatrists' attitudes toward classic hallucinogens. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 206 (6), 476–480. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000828>
- Bogenschutz, M. P. *et al.* (2022). Percentage of heavy drinking days following psilocybin-assisted psychotherapy vs placebo in the treatment of adult patients with alcohol use disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2096>
- Bogenschutz, M. P. *et al.* (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology*, 29 (3), 289-299. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
- Bonson, K. R. (2017). *Assessment of Abuse Potential of Drugs Guidance for Industry*. Silver Springs: CDER. Disponível em <https://www.fda.gov/media/116739/download>
- Breeksema, J. J. *et al.* (2022). Adverse events in clinical treatments with serotonergic psychedelics and MDMA: A mixed-methods systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 36 (10), 1100–1117. <https://doi.org/10.1177/02698811221116926>
- Carhart-Harris, R. L. *et al.* (2021). Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *New England Journal of Medicine*, 384 (15), 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>
- Carhart-Harris, R. L. *et al.* (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: Six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235 (2), 399–408. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>
- Carhart-Harris, R. L. *et al.* (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: An open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3 (7), 619–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)
- Cavarra, M. *et al.* (2022). Psychedelic-assisted psychotherapy — A systematic review of associated psychological interventions. *Frontiers in Psychology*, 13, 887255. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.887255>
- Davis, A. K. *et al.* (2021). Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 78 (5), 481. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>
- FDA (2018). FDA permits psilocybin to be tested for refractory depression. (n.d.). *Medscape*. <https://www.medscape.com/viewarticle/904159>

- FDA (2019). FDA grants psilocybin second breakthrough therapy designation. (n.d.). *Medscape*. <https://www.medscape.com/viewarticle/921789>
- FDA Research, C. for D. E. and. (2023). *Guidances | Drugs. FDA*. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>
- Goodwin, G. *et al.* (2022). Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of *major* depression. *The New England Journal of Medicine*, 387 (18), 1637–1648. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206443>
- Griffiths, R. R. *et al.* (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30 (12), 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Grob, C. *et al.* (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of General Psychiatry*, 68 (1), 71–78. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>
- Gukasyan, N. *et al.* (2022). Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology*, 36 (2), 151–158. <https://doi.org/10.1177/02698811211073759>
- Johnson, M. W. *et al.* (2014). Pilot study of the 5-HT 2A R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of Psychopharmacology*, 28 (11), 983–992. <https://doi.org/10.1177/0269881114548296>
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A. & Griffiths, R. R. (2017). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43 (1), 55–60. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>
- Johnson, M. W., Richards, W. & Griffiths, R. (2008). Human hallucinogen research: Guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*, 22 (6), 603–620. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>
- Mitchell, J. *et al.* (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*, 27 (6), 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>
- Moreno, F. A. *et al.* (2006). Safety, Tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67 (11), 1735–1740. <https://doi.org/10.4088/JCP.v67n1110>
- Muthukumaraswamy, S. D., Forsyth, A. & Lumley, T. (2021). Blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 14 (9), 1133–1152. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1933434>
- Peck, S. K. *et al.* (2023). Psilocybin therapy for females with anorexia nervosa: A phase 1, open-label feasibility study. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02455-9>
- Raison, C. L. *et al.* (2023). Single-dose psilocybin treatment for *major* depressive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA*, 330 (9), 843. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.14530>
- Ross, S. *et al.* (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30 (12), 1165–1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>



Schimmel, N. *et al.* (2022). Psychedelics for the treatment of depression, anxiety, and existential distress in patients with a terminal illness: A systematic review. *Psychopharmacology*, 239 (1), 15–33. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-06027-y>

Spriggs, M. J. *et al.* (2021). Study protocol for “psilocybin as a treatment for anorexia nervosa: A pilot study”. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 735523. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.735523>

Von Rotz *et al.* (2023). Single-dose psilocybin-assisted therapy in *major* depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *eClinicalMedicine*, 56, 101809. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101809>



***Cetamina na depressão  
farmacorresistente: o que esperar***



**Rita Navarro**

## Introdução

A depressão é uma patologia muito prevalente e debilitante, que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a depressão seja a principal causa de incapacidade a nível global, afetando mais de 300 milhões de indivíduos (WHO, 2017).

De uma forma geral, estratégias atuais de tratamento da depressão, centradas no aumento do tónus monoaminérgico, apresentam duas limitações principais: em primeiro lugar, existe uma latência significativa para o início da sua ação terapêutica (que pode variar de semanas a meses) e, em segundo lugar, até um terço dos pacientes parece não obter uma resposta adequada ao tratamento, desenvolvendo Depressão Resistente à Terapêutica (DRT). Esta é geralmente caracterizada pela falência de resposta clínica à realização de pelo menos dois tratamentos antidepressivos, tomados em doses e duração adequadas. Estima-se que a DRT afete até 30% dos pacientes com depressão, o que significa que cerca de 69 milhões de pessoas em todo o mundo são afetadas (Nikolin *et al.*, 2023; Dai, Miller & Valdivia, 2022; Kang, Hawken & Vazquez, 2022; An *et al.*, 2021; Santos *et al.*, 2006; Berman *et al.*, 2000).

Em Portugal, os dados relativos à DRT são algo limitados, embora a prevalência de depressão esteja entre as mais altas dos países europeus. Portugal apresenta uma taxa de Depressão *Major* na população geral de 14,9%, de acordo com um relatório da Eurostat publicado em 2019 (Eurostat, 2019). Além disso, o país regista a maior proporção de cidadãos reportando sintomas de depressão crónica entre os Estados-Membro da União Europeia (UE), com uma prevalência de 12,2% (Eurostat, 2019). Tal representa um valor significativamente superior à média da UE, onde 7,2% dos habitantes reportam sintomas compatíveis com depressão crónica (Eurostat, 2019). Calcula-se ainda que a taxa global de depressão resistente ao tratamento na população adulta em Portugal possa chegar aos 1,1% (Eurostat, 2019).

Com base nesta evidência, consubstancia-se a necessidade de considerar tratamentos antidepressivos alternativos, uma vez que nem todos os pacientes obtêm uma resposta positiva aos antidepressivos tradicionais. Neste contexto, a cetamina tem-se destacado devido à sua rapidez de ação e eficácia no alívio dos sintomas depressivos, mesmo em pacientes com DRT. O seu mecanismo de ação é único, o que a torna o primeiro agente não monoaminérgico com eficácia e rapidez de ação comprovadas na Perturbação Depressiva *Major* (PDM).

A cetamina não possui aprovação específica pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para o tratamento da DRT. No entanto, a mesma agência aprovou a escetamina, um enantiómero da

cetamina, Spravato®, para o tratamento de adultos com Depressão *Major* (DM) resistente ao tratamento. A ketamina e a esketamina, dois isómeros enantioméricos da cetamina, têm desempenhado papéis distintos no tratamento da depressão. A ketamina racémica, composta por igual quantidade de ketamina e esketamina, tem sido utilizada como monoterapia ou em combinação com outros psicotrópicos, demonstrando eficácia na rápida redução dos sintomas depressivos, especialmente em casos resistentes aos antidepressivos convencionais. No entanto, a esketamina de administração intranasal obteve, isoladamente, aprovação do FDA em 2019 como tratamento adjunto para a DRT. Ambas as formulações oferecem novas perspectivas para o tratamento da depressão, embora se mantenha ênfase na necessidade contínua de investigação e otimização das práticas clínicas implementadas.

## Contexto histórico

A cetamina, inicialmente desenvolvida como anestésico na década de 1960, possui uma longa história de utilização na Medicina. Foi introduzida pela primeira vez na prática clínica na década de 1960, como alternativa mais segura ao anestésico fenciclidina (Chang, Rajagopalan & Mathew, 2016). Em 1970, a FDA aprovou a cetamina como anestésico geral. No entanto, a investigação relativa aos efeitos antidepressivos da cetamina só ganhou destaque nas últimas décadas quando, no ano 2000, uma equipa da Yale School of Medicine publicou o primeiro ensaio clínico aleatorizado que demonstrou os efeitos antidepressivos da cetamina (Berman *et al.*, 2000).

Em termos farmacológicos, a cetamina é um antagonista não competitivo dos recetores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), uma proteína que desempenha um papel fundamental na transmissão de impulsos nervosos a nível cerebral. Ao bloquear o recetor NMDA, a cetamina tem a capacidade de modular a perceção de estímulos algícos e de induzir aquilo que foi apelidado de estado «dissociativo», traduzindo a dissociação ou desconexão do paciente em relação ao ambiente externo. A cetamina difere assim dos outros anestésicos pela ausência de produção de um estado de inconsciência. A mesma pode também proporcionar analgesia, e tem sido amplamente utilizada para esse fim em medicina humana e veterinária. Além dos seus efeitos sobre o recetor NMDA, acredita-se que a cetamina interaja com outros recetores e vias de sinalização neuronais adicionais, e que as mesmas possam contribuir para os seus efeitos anestésicos e analgésicos, bem como para outras propriedades farmacológicas.

Devido à sua capacidade de produzir efeitos «dissociativos» e psicotomiméticos, a cetamina tem sido também utilizada de forma recreativa. Em doses baixas, pode causar sensação de relaxamento e alterações da perceção. Em doses mais elevadas, pode produzir efeitos «dissociativos» e

psicotomiméticos mais intensos, incluindo atividade alucinatória e delirante. Os riscos associados à utilização de cetamina incluem a possibilidade de indução de abuso/dependência, assim como de compromisso cognitivo ou ainda disfunção vesical. Em utilizadores crónicos de cetamina como droga de abuso foi também reportada a ocorrência de alterações da memória, da atenção e das funções executivas (Yavi *et al.*, 2022).

## **Mecanismo de ação da cetamina no tratamento da depressão**

A cetamina é uma substância química da classe das arilciclohexilaminas quirais, sendo classificada como um antagonista não competitivo do recetor NMDA. A cetamina distingue-se dos antidepressivos monoaminérgicos devido ao seu início de ação rápido, mecanismo de ação alternativo e potencial eficácia em casos de DRT. A ausência de latência significativa para os efeitos antidepressivos da cetamina é atribuída ao seu papel na plasticidade sináptica, na modulação neuroinflamatória e na estimulação de fatores neurotróficos. A cetamina atua bloqueando os recetores de NMDA a nível cerebral, o que produz um aumento do tónus glutamatérgico e ativação dos recetores do ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Este é um recetor transmembranar ionotrópico do glutamato, que medeia a transmissão sináptica rápida no sistema nervoso central. Embora os mecanismos exatos pelos quais a cetamina produz efeitos antidepressivos ainda não sejam totalmente compreendidos, acredita-se que envolvam a modulação da neurotransmissão glutamatérgica e o aumento da plasticidade sináptica (Nikolin *et al.*, 2023; Dias *et al.*, 2022; Berman *et al.*, 2000).

Apesar disso, o seu perfil farmacológico é complexo, incluindo interações com diversos outros recetores e sistemas, como o do ácido gama-aminobutírico (GABA), dopamina, serotonina, sistema de opioides e recetores colinérgicos. Com algumas exceções, como as interações com o recetor de dopamina D2 e recetores nicotínicos de acetilcolina, a sua afinidade por esses outros recetores é geralmente mais fraca do que a sua atividade como antagonista do recetor NMDA.

O rápido início de ação da cetamina tem sido atribuído ao seu impacto na plasticidade sináptica, na modulação da neuroinflamação e na estimulação de fatores neurotróficos.

## **Eficácia da cetamina no tratamento da depressão**

Nas duas últimas décadas a cetamina emergiu como nova alternativa no tratamento da DRT. A mesma demonstrou efeitos antidepressivos robustos e de instalação rápida, poucas horas depois da sua administração. Este achado foi replicado e confirmado em vários ensaios clínicos que envolveram

pacientes com depressão unipolar e bipolar, inclusive em pacientes que não tinham respondido aos tratamentos antidepressivos convencionais (Nikolin *et al.*, 2023; Dai, Miller & Valdivia, 2022; Kang, Hawken & Vazquez, 2022; An *et al.*, 2021; Santos *et al.*, 2006; Berman *et al.*, 2000).

No ano 2000, foi publicado por Berman e colegas (Berman *et al.*, 2000) o primeiro estudo aleatorizado e controlado que avaliou a eficácia da cetamina no tratamento da depressão. Nesse estudo pioneiro, foi administrada uma dose subanestésica de cetamina por via endovenosa (na dose de 0,5 mg/kg, infundida ao longo de 40 minutos) a oito pacientes não medicados com Perturbação Depressiva *Major* (PDM) e um paciente com perturbação bipolar. A cetamina produziu um efeito antidepressivo significativo nas quatro horas após a infusão, que se intensificou progressivamente até às 72 horas pós-tratamento. Desde então a evidência científica relativa à aplicação da cetamina no tratamento da depressão unipolar e bipolar tem vindo a ser replicada e a consubstanciar-se. Vários estudos confirmaram o efeito antidepressivo da cetamina quando administrada numa única dose subanestésica por via endovenosa (EV) em pacientes com TRD. Estudos subsequentes confirmaram esse efeito com doses repetidas e em diferentes esquemas de administração, verificando-se que os efeitos antidepressivos de uma administração única duravam entre três e sete dias. A consubstanciação da evidência culminou, em 2019, com a aprovação, por parte da FDA, da escetamina como tratamento adjunto para a DRT (European Medicines Agency, 2019).

De acordo com uma revisão sistemática e metanálise publicada em agosto de 2023 na revista *eClinicalMedicine – The Lancet*, a cetamina demonstrou ser eficaz no tratamento da depressão *major* (Nikolin *et al.*, 2023). A escetamina intranasal recebeu aprovações regulatórias para o tratamento da depressão e um ensaio de fase 3 com doses repetidas de cetamina racémica também demonstrou a sua eficácia na depressão grave (Nikolin *et al.*, 2023). No entanto, ainda existem dúvidas em relação à eficácia comparativa entre cetamina e escetamina, dosagem apropriada e tempo de resposta.

A revisão sistemática identificou 49 ensaios clínicos aleatorizados (RCAs) investigando a cetamina para o tratamento da depressão, abrangendo 3.299 participantes. Os resultados sugeriram que os *Effect Size* para a gravidade da depressão, bem como as taxas de resposta e remissão, foram superiores para a cetamina racémica, quando comparada com a escetamina. As diferenças foram evidentes no efeito inicial, mas também no tratamento continuado e na persistência dos efeitos antidepressivos após a última toma.

Assim, a cetamina distingue-se dos antidepressivos tradicionais pela sua ação rápida, mecanismo de ação inovador e potencial eficácia em casos de DRT que não respondem a outros tratamentos. Além disso, a terapia com cetamina também demonstrou eficácia na redução do risco de suicídio, independente do seu efeito antidepressivo, e melhoria da qualidade de vida em pacientes com DRT

(Nikolin *et al.*, 2023; Dai, Miller & Valdivia, 2022; Kang, Hawken & Vazquez, 2022; Berman *et al.*, 2000). São ainda necessárias investigações adicionais para identificar o perfil clínico de pacientes com DM que mais beneficiam do tratamento, bem como estudos de longo prazo sobre a eficácia da cetamina na DRT.

## **Vias e regimes de administração da cetamina no tratamento da depressão**

A cetamina apresenta várias formas de administração, que devem ser adaptadas ao quadro clínico e à resposta individual de cada paciente. Entre elas, destacam-se a administração endovenosa, intranasal e oral, com dosagens e regimes de tratamento personalizados.

As formulações e vias de administração mais estudadas para o tratamento da depressão resistente são a escetamina intranasal, frequentemente coadministrada com um antidepressivo, e a cetamina racémica intravenosa, administrada tanto como monoterapia quanto em combinação com regimes psicotrópicos já existentes. Estudos controlados, aleatorizados e replicados, conduzidos em adultos com depressão resistente, têm consistentemente demonstrado a eficácia consistente e a ação rápida dessas formulações e vias de administração.

É importante salientar que a administração endovenosa de cetamina requer monitorização rigorosa dos parâmetros vitais e é preferencialmente realizada em ambiente de Hospital de Dia ou clínica especializada. O tratamento é frequentemente iniciado com duas doses semanais durante duas a três semanas, seguido de uma redução gradual para uma administração semanal e, posteriormente, uma vez por mês.

Por outro lado, a escetamina em *spray* nasal (Spravato), aprovada pela FDA em 2019 para o tratamento da depressão resistente ao tratamento, segue um protocolo padrão que envolve a administração duas vezes por semana ao longo de aproximadamente quatro semanas. Após esse período, a frequência é reduzida para uma vez por semana por quatro adicionais, com uma subsequente redução gradual ao longo do tempo.

Estas diferentes abordagens proporcionam flexibilidade aos profissionais de saúde, permitindo que adaptem o tratamento de acordo com as necessidades individuais de cada paciente.

## Segurança da cetamina no tratamento da depressão

A cetamina é uma droga que produz uma série de efeitos sistêmicos, entre eles anestesia geral e analgesia, principalmente devido ao bloqueio dos recetores glutamatérgicos-NMDA. Estudos realizados nos últimos dois anos comprovam que a cetamina é um antidepressivo eficaz e de ação rápida, inclusive em pacientes que são resistentes aos tratamentos convencionais (Kang, Hawken & Vazquez, 2022; Lima, Visacri & Aguiar, 2022).

Contudo, há diversas questões a clarificar em relação à sua segurança. Atualmente, não está definida a dosagem e duração ideais do tratamento, levantando-se também questões relativamente à duração dos efeitos antidepressivos da cetamina. Além disso, é preciso clarificar e quantificar a incidência e a gravidade dos efeitos dissociativos e psicotomiméticos associados ao tratamento, assim como a possibilidade de indução de abuso/dependência da substância em causa. É importante salientar que a sua administração pode estar associada a efeitos secundários a curto prazo, tais como hipertensão, depressão respiratória, náuseas e vômitos, e emergência de sintomas psicóticos. Os pacientes também podem apresentar sintomas dissociativos, como experiências extracorpóreas, visão turva ou sonolência (Moda-Sava *et al.*, 2019). Muitos dos efeitos psicotomiméticos referidos são transitórios, reversíveis e influenciados pela dose e tempo de administração.

Ainda assim, a administração crónica de cetamina pode levar a efeitos adversos mais prolongados. Estes incluem a ocorrência de cistite, taquicárdia ou hipertensão, diplopia, estado confusional/onírico, perda de apetite e sinais inflamatórios no local de injeção. Além disso, a cetamina é reconhecida como uma substância com potencial para indução de abuso e dependência, tanto física como psicológica. Os possíveis efeitos psiquiátricos e sobre a cognição a longo prazo ainda não foram suficientemente estudados. Tolerância e dependência foram reportadas (Moda-Sava *et al.*, 2019), mas estudos adicionais são necessários para determinar os sinais e sintomas de privação, assim como tratamentos eficazes para a mesma.

A cetamina foi associada a alterações cognitivas nos domínios da memória, aprendizagem e atenção (Yavi *et al.*, 2022). Pensa-se que a disfunção cognitiva transitória ocorre por mecanismos de ação distintos daqueles dependentes do recetor NMDA e verifica-se que as áreas de desempenho mais afetadas são a atenção, a função executiva e a memória verbal. Estes efeitos secundários são geralmente transitórios e desaparecem poucas horas após a conclusão da infusão. Um estudo publicado no BMC Psychiatry demonstrou que infusões repetidas de cetamina diminuíram significativamente os sintomas de depressão sem prejudicar o desempenho cognitivo e que a reserva cognitiva basal individual pode prever positivamente a resposta antidepressiva ao tratamento (An *et al.*, 2021). Num outro estudo, após recuperação dos efeitos agudos da infusão, foram reportadas

melhorias significativas em termos de memória visual e memória de trabalho em alguns pacientes (Moda-Sava *et al.*, 2019).

Este potencial efeito procognitivo ainda não foi, do ponto de vista da investigação, conciliado com a documentação de défices cognitivos associados ao uso prolongado de cetamina. Estes últimos incluem alterações da memória de trabalho, da memória de reconhecimento verbal, da capacidade de concentração, mas também da aprendizagem e da capacidade de sequenciação e planeamento. Também foi relatado um declínio nas funções de memória de reconhecimento de padrões e memória espacial, assim como alterações do juízo crítico e da tomada de decisões neste contexto (Yavi *et al.*, 2022). É importante observar que os efeitos do uso prolongado de cetamina não foram exaustivamente estudados. Assim, mais estudos são necessários para compreender completamente os potenciais efeitos adversos e riscos do tratamento (Short *et al.*, 2017).

## **A experiência pioneira do serviço de psiquiatria do HBA**

Em novembro de 2017 foi realizado no HBA, sob a minha alçada, o primeiro tratamento com cetamina EV para a DRT, numa altura em que esta abordagem ainda não se encontrava em prática no nosso país – embora na Europa a sua utilização com esta finalidade já estivesse documentada, pelo menos desde 2014. Como é comum em tratamentos *off-label*, esta iniciativa exigiu uma avaliação cuidadosa do caso clínico por parte da Comissão de Ética Hospitalar e da Comissão de Farmácia do HBA. Além disso, tratando-se a cetamina de uma substância predominantemente manejada em contexto anestésico e de controlo da dor aguda, o suporte e a experiência do Serviço de Anestesiologia do HBA foram elementos cruciais nas fases iniciais de implementação desta abordagem terapêutica pioneira.

A primeira paciente a ser submetida a este tratamento no Serviço de Psiquiatria do HBA foi uma mulher de 42 anos de idade, com o diagnóstico de Perturbação Depressiva *Major* recorrente, refratária a múltiplos tratamentos antidepressivos. O início da sintomatologia depressiva teve início aos 28 anos de idade, com períodos flutuantes de melhoria e agravamento da sintomatologia, compreendendo vários internamentos desde 2015, por agravamento do quadro depressivo e ideação suicida. Foram tentadas, ao longo do tempo, múltiplas intervenções terapêuticas, com estratégias de potenciação e de combinação com SSRI, SNRI, tricíclicos, antipsicóticos, assim como programas de psicoterapia intensivos (HDP do HBA e PIR da CPSJ), sem que se obtivesse remissão completa ou duradora do quadro.

À data do primeiro tratamento, a paciente encontrava-se internada no Serviço de Psiquiatria do HBA sob a minha responsabilidade, e apresentava um quadro com cerca de nove meses de evolução e



caracterizado por humor deprimido, tristeza vitalizada, anedonia, ansiedade psíquica e somática, angústia, sentimentos de desesperança, isolamento social, pensamentos de morte e ideação suicida. Foi realizado um ciclo de agudo de electroconvulsivoterapia (ECT), num total de 12 tratamentos, com melhoria apenas parcial da sintomatologia depressiva.

A primeira infusão de cetamina teve lugar em regime de internamento, com a colaboração do Serviço de Anestesiologia do HBA, que facultou o seu apoio nos aspetos técnicos da implementação do tratamento. Foi administrada uma dose de 33 mg de cetamina EV (equivalente a 0,5mg/kg de peso corporal) diluída em 50mL de soro fisiológico, ao longo de um período de 40 minutos. A paciente manteve a sua terapêutica habitual, que incluía nortriptilina (150mg/dia), amissulprida (50mg/dia), quetiapina (200mg/dia) e levotiroxina (212mcg/dia). O tratamento foi realizado sob monitorização de parâmetros hemodinâmicos, oximetria e eletrocardiografia, planeado para uma duração de cinco semanas, com um total de oito sessões de administração de cetamina. Antes de cada sessão foi aplicada a *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS), cujo *score* basal, antes de iniciar o tratamento, era de 29 pontos.

Após a primeira sessão de tratamento, observou-se uma diminuição de 6 pontos no *score* HDRS, atribuível à redução da intensidade dos sintomas da subescala de ansiedade psíquica e somática. A paciente apresentou resposta antidepressiva (com uma redução de 50% da pontuação obtida em relação ao *score* inicial) na quarta semana de tratamento, e alcançou a remissão completa na última semana, atingindo um *score* HDRS de 7.

Como efeitos secundários, a paciente reportou sonolência, que reverteu rapidamente após o término da infusão, sendo o tratamento globalmente bem tolerado pela paciente.

Foi posteriormente planeada uma redução gradual do número de sessões, até à sua suspensão, mantendo a paciente a terapêutica farmacológica de base anteriormente mencionada. No *follow-up* da paciente, considerou-se especialmente importante a monitorização dos efeitos antidepressivos após a descontinuação do tratamento, bem como a vigilância relativamente à emergência de possíveis efeitos adversos a longo prazo.

Este marco inaugural serviu como base para o desenvolvimento do atual protocolo de Cetamina para o Tratamento da Depressão Resistente em vigor no Serviço de Psiquiatria do HBA, constituindo-se, em conjunto com a Unidade de Eletroconvulsivoterapia do mesmo departamento, como mais uma alternativa eficaz no tratamento da DRT.

## O futuro da terapia com cetamina no tratamento da depressão

A cetamina demonstrou ser um tratamento alternativo eficaz na redução dos sintomas depressivos, sendo esse benefício particularmente notável pelo seu mecanismo antidepressivo inovador e devido à sua rapidez de ação, em contraste com a dos antidepressivos clássicos. O futuro da terapia com cetamina no tratamento da depressão traz consigo a possibilidade de novas formulações, assim como a de utilização em regime de combinação ou potenciação de estratégias farmacológicas, de particular utilidade no tratamento da DRT.

Contudo, enfrenta também desafios importantes, incluindo a necessidade de otimizar os protocolos de tratamento e abordar questões de segurança a longo prazo, assim como de acessibilidade à população-alvo. A aprovação regulatória e a implementação mais difusa da cetamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento são vias a explorar, podendo, eventualmente, beneficiar uma parcela mais ampla da população com DRT. No entanto, é fundamental que essa evolução seja acompanhada por investigação rigorosa e um compromisso contínuo com a segurança e a eficácia a longo prazo. Neste contexto, é essencial dar continuidade à investigação que leve à criação de algoritmos terapêuticos bem fundamentados, e que permitam uma avaliação precisa da sua eficácia e segurança em comparação com outras opções de tratamento.

## Referências

An, D. *et al.* (2021). Intranasal ketamine for depression in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Frontiers in Psychology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.648691>

Berman, R. M. *et al.* (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 47 (4), 351-357. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00877-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00877-5)

Chang, L.C., Rajagopalan, S. & Mathew, S.J. (2016). The history of ketamine use and its clinical indications. In Mathew, S. & Zarate, Jr., C. (Eds.), *Ketamine for Treatment-Resistant Depression: The First Decade of Progress*. Springer, 1-16. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-42925-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-42925-0_1)

Dai, D. *et al.* (2022). Neurocognitive effects of repeated ketamine infusion treatments in patients with treatment resistant depression: a retrospective chart review. *BMC Psychiatry*, 22 (140). <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03789-3>

Dias, I. K. S. *et al.* (2022). Use of ketamine in treatment-resistant depression: A systematic review. *J. Bras. Psiquiatr.*, 71. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000371>

European Medicines Agency (2019). *Spravato Approval of Esketamine for the Treatment of Major Depression Resistant to Treatment*. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spravato-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spravato-epar-medicine-overview_en.pdf)

Eurostat (2019). *Major depression rate in the general population of Portugal. Eurostat Report*. Disponível em: <https://ec.europa.eu/eurostat>

Kang, M. J. Y., Hawken, E. & Vazquez, G. H. (2022). The mechanisms behind rapid antidepressant effects of ketamine: A systematic review with a focus on molecular neuroplasticity. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.860882>

Lima, T. d., Visacri, M. B. & Aguiar, P. M. (2022). Use of ketamine and esketamine for depression: An overview of systematic reviews with meta-analyses. *Eur J Clin Pharmacol*, 178, 311–338. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03216-8>

Moda-Sava, R.N. *et al.* (2019). Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation. *Science*, 364 (6436). <https://doi.org/10.1126/science.aat8078>

Nikolin, S. *et al.* (2023). Ketamine for the treatment of *major* depression: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*, 62 (102127). <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102127>

Santos, M. A. *et al.* (2006). Treatment-resistant depression: a review of pharmacological strategies for antidepressant potentiation. *J. Bras. Psiquiatr.*, 55 (3). <https://doi.org/10.1590/S0047-20852006000300010>

Short, B. *et al.*, (2017). Side-effects associated with ketamine use in depression: A systematic review. *The Lancet Psychiatry*, 5 (1), 65-78. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30272-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30272-9)

World Health Organization. (2017). *Global Estimates of the Prevalence of Depression*. WHO Report.

Yavi, M. *et al.* (2022). Ketamine treatment for depression: A review. *Discov Ment Health*, 2 (9). <https://doi.org/10.1007/s44192-022-00012-3>



***Ayahuasca: uma nova substância  
psicoativa ou uma nova estratégia  
de tratamento?***



**Joana Gonçalves**

**Tiago Rosado**

**Mário Barroso**

**Ângelo Luís**

**Ana Paula Duarte**

**Eugenia Gallardo**

## Introdução

A *ayahuasca* é uma bebida psicoativa consumida desde há séculos. Originalmente era utilizada por tribos indígenas no noroeste da Amazônia (Gonçalves *et al.*, 2021a; 2020). O termo *ayahuasca* tem origem Quéchuá e significa «videira da alma» ou «videira dos mortos» e é composta pelos termos «aya» e «wasca», cujo significado é «espírito» e «videira», respetivamente (Gonçalves *et al.*, 2021a). Outros termos como *yajé*, *daime*, *vegetal*, *capi*, *nate*, *hoasca*, *natema*, entre outros, também são usados para mencionar a *ayahuasca* (Gonçalves *et al.*, 2020). Esta bebida psicoativa consiste numa decocção espessa, oleosa e de cor acastanhada, que é originalmente preparada a partir das folhas de *psychotria viridis* (*P. viridis*) e de raspas do caule de *banisteriopsis caapi* (*B. caapi*) (Gonçalves *et al.*, 2021a). Contudo, ao longo dos anos têm sido desenvolvidas variantes desta decocção. Atualmente, são conhecidos alguns adulterantes como a nicotina e a cafeína que podem ser adicionados à bebida. São também conhecidos vários análogos que podem substituir a *P. viridis*, nomeadamente *brugmansia suaveolens*, *psychotria carthagenensis*, *nicotiana tabacum*, *brunfelsia spp.*, *daturaolens*, *malouetia tamarquina*, *tabernaemontana spp.*, entre outros (Gonçalves *et al.*, 2020). No caso da *B. caapi*, para além de análogos de origem natural (*peganum harmala*) existem também análogos sintéticos (Tetrahydroarmina/HCl e Harmina/HCl) que podem substituir a utilização da planta tradicional (Gonçalves *et al.*, 2020).

Esta decocção contém o composto alucinogénico *N, N*-dimetiltriptamina (DMT) proveniente da *P. viridis* e alcalóides  $\beta$ -carbolínicos como a Harmina, Tetrahydroarmina (THH) e Harmalina, que provêm da *B. caapi*. A DMT é uma molécula simples, de reduzido peso molecular (188,27 g/mol) e de carácter hidrofóbico (logP= 2,573). É semelhante a moléculas que existem naturalmente no organismo, como a serotonina e a melatonina, pelo que consegue atravessar rapidamente a barreira hematoencefálica; adicionalmente, possui elevada afinidade para alguns neuroreceptores, estabelecendo uma ligação e desencadeando respostas muito robustas. Esta molécula tem despertado o interesse na comunidade científica devido aos seus efeitos alucinogénicos. A DMT é o principal componente psicoativo da *ayahuasca*, estando presente num elevado número de plantas. Porém, nesta mistura o mais comum é serem utilizadas folhas da *P. viridis*, onde a concentração de DMT varia entre 0,1% e 0,66% do peso seco dessas mesmas folhas, dependendo também da planta e da altura do dia em que se colhem. Em média, cada decocção de *ayahuasca* pode conter entre 8,8 mg e 42 mg de DMT, causando efeitos alucinogénicos em doses superiores a 0,2 mg/Kg (Simão *et al.*, 2019). Este composto é um agonista dos receptores de serotonina (5-HT<sub>1A/2A/2C</sub>) que, quando ingerido sozinho, é metabolizado pela monoamina oxidase A (MAO-A) periférica, tornando-se inofensivo. Porém, em conjunto com os

alcalóides  $\beta$ -carbolínicos consegue atingir a circulação e o sistema nervoso central, uma vez que estes inibem temporariamente a MAO-A. Adicionalmente, a THH também inibe a recaptação de serotonina, aumentando os efeitos do DMT (Gonçalves *et al.*, 2022). Por outro lado, as  $\beta$ -carbolinas derivam do aminoácido triptofano e apresentam uma estrutura heterocíclica e desidrogenada. Estes compostos estão presentes não só em plantas, mas também em fungos, podendo ser encontrados também em algumas espécies de mamíferos como compostos endógenos (Simão *et al.*, 2019). Os alcalóides  $\beta$ -carbolínicos conseguem inibir reversivelmente a atividade da MAO, presente na membrana da mitocôndria, permitindo a atividade psicoativa da *ayahuasca*. Estudos também demonstraram que estes compostos possuem propriedades antioxidantes contra espécies reativas de oxigênio e podem reduzir o dano celular (Simão *et al.*, 2019). Os conhecimentos sobre esta sinergia entre compostos presentes nas duas plantas são conhecidos pelos povos indígenas há cerca de 3000 anos (Gonçalves *et al.*, 2021a).

Originalmente, as tribos recorriam a esta bebida para fins terapêuticos e rituais divinos. Era também utilizada pelos curandeiros nativos na cura de distúrbios psicológicos, estimulação do pensamento criativo e criatividade visual (Gonçalves *et al.*, 2021a). Mais recentemente, entidades religiosas não indígenas de países como o Brasil, Peru, Colômbia e Equador também recorreram a esta bebida para os seus rituais, nomeadamente a *Barquinha*, a *União do Vegetal* e o *Santo Daime* (Gonçalves *et al.*, 2023). Estes dois últimos, atualmente disseminaram-se para os Estados Unidos da América, Ásia, África e alguns países da Europa. Nas últimas décadas, a popularidade da *ayahuasca* tem aumentado para fora da região amazônica. Muitas vezes, é mesmo vista como um remédio de origem natural usado desde há milénios para a cura de várias doenças. Assim, atualmente esta bebida, apesar de continuar a ser usada de forma tradicional, é também consumida de forma recreativa um pouco por todo o mundo, bem como usada na medicina moderna (Gonçalves *et al.*, 2023).

Do ponto de vista físico, o consumo de *ayahuasca* é comumente caracterizado por vômitos, náuseas e diarreias. Outras alterações nos sistemas endócrino, cardiovascular e imunológico, bem como o tamanho da pupila e a temperatura corporal, também já foram verificadas. Por outro lado, no que respeita aos efeitos psicológicos, os utilizadores descrevem alterações de percepção do tempo e espaço, visual e auditiva e alterações também ao nível cognitivo (Gonçalves *et al.*, 2022). Experiências religiosas como conexões com entidades míticas ou divindades também são frequentemente relatadas. Apesar disto, são vários os estudos que descrevem as propriedades terapêuticas associadas ao consumo de *ayahuasca*, muitos destes apontando os benefícios do consumo desta decocção a nível psicológico, nomeadamente em quadros de ansiedade, depressão, transtornos psicológicos ou dependência (Gonçalves *et al.*, 2022). Outros benefícios como propriedades cicatrizantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas têm sido apontadas a extratos de *ayahuasca* (Gonçalves *et al.*, 2022; 2020).

## Aumento do consumo de *ayahuasca*, uma preocupação mundial?

Nos últimos anos tem vindo a ser reportada uma tendência de consumo de novas substâncias psicoativas (NPS), definidas pelo Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (EMCDDA) como “uma nova droga narcótica ou psicotrópica, na forma pura ou alterada, que não é controlada pelas convenções de drogas das Nações Unidas, mas que pode representar uma ameaça à saúde pública comparável àquela representada por substâncias listadas nessas convenções” (Simão *et al.*, 2020). As NPS têm-se espalhado um pouco por todo o mundo, sobretudo porque são vendidas via internet em fóruns da *dark web*, com diversas denominações, nomeadamente «sais de banho» ou «legal highs» (Gonçalves *et al.*, 2021b). Apesar do termo «novas» remeter para um aparecimento recente, a verdade é que alguns destes compostos existem há décadas; no entanto, apenas ficaram disponíveis no mercado mais recentemente, sendo a sua comercialização regulamentada pelo Decreto-Lei 54/2013 de 17 de abril.

É o caso da *ayahuasca* que, apesar de já ser consumida desde há séculos, nas últimas décadas o seu uso tem vindo a aumentar nas diversas partes do mundo (Gonçalves *et al.*, 2021a). O consumo de *Ayahuasca* é muitas vezes incitado por crenças religiosas ou por motivos culturais, sendo difícil estimar o consumo mundial desta substância. Em ambientes controlados o seu consumo não está associado a episódios psicóticos, contudo a sua expansão tem levantado não só algumas preocupações sobre possíveis efeitos adversos associados ao seu consumo, mas também interesse nos seus potenciais efeitos terapêuticos (Gonçalves *et al.*, 2022). Dado o aumento do uso de DMT, esta substância passou a ser controlada em alguns países, sendo considerada uma substância de alto potencial para abuso sem valor medicinal (Simão *et al.*, 2019). Contudo, as plantas fonte de DMT ou de outras substâncias psicoativas não são controladas. Por estes motivos, a legislação que regulamenta estas substâncias é muito variável, podendo até ser ambígua (Gonçalves *et al.*, 2021b).

## Efeitos tóxicos associados ao consumo de *ayahuasca*

As plantas utilizadas na medicina tradicional são reconhecidas como seguras, contudo algumas podem apresentar efeitos tóxicos, tornando-se crucial averiguar a sua possível toxicidade (Gonçalves *et al.*, 2023). Alguns estudos desenvolvidos têm revelado que a *ayahuasca* poderá estar associada a alguns efeitos tóxicos. Num estudo onde foi avaliada a mutagenicidade de amostras da *ayahuasca*, através do ensaio Salmonella/microsoma com TA98 e TA100, verificou-se que as bebidas de *ayahuasca* foram mutagénicas (Gonçalves *et al.*, 2022). Num outro estudo, foram avaliados *in vivo* os potenciais efeitos



tóxicos desta decocção (dos Santos & Hallak, 2021). Os resultados demonstraram que a *ayahuasca* foi segura para os ratos usados no estudo, tendo-se verificado um aumento significativo dos níveis de serotonina num dos grupos em estudo e diminuição do seu metabolito noutra (dos Santos & Hallak, 2021). Outro estudo em ratos avaliou a toxicidade aguda da decocção, tendo-se verificado uma diminuição significativa da locomoção. Contudo, também foi verificada uma maior ativação neuronal em todas as áreas cerebrais envolvidas na neurotransmissão serotoninérgica, sem danos permanentes, embora não seja descartada a hipótese da existência de alguma lesão cerebral (Brabec de Mori, 2021). A toxicidade materna e de desenvolvimento fetal foram avaliados em ratos num outro estudo. Os resultados sugerem que a *ayahuasca* pode apresentar toxicidade no desenvolvimento fetal e que o seu uso por mulheres grávidas pode representar riscos para o feto (Sklerov *et al.*, 2005). Por fim, um estudo, com objetivo de estudar os efeitos citotóxicos de cinco preparações de bebidas de *ayahuasca* na linha celular imortalizada dopaminérgica (N27), permitiu verificar que, dependendo da concentração, alguns compostos e extratos induzem citotoxicidade (dos Santos *et al.*, 2016).

Alguns destes estudos indicam que o consumo de *ayahuasca* é seguro (dos Santos & Hallak, 2021), não levando a danos permanentes (Brabec de Mori, 2021). Porém, as alterações ou a falta de conhecimento acerca das doses habitualmente consumidas poderá trazer graves consequências, nomeadamente ao nível dos neurónios dopaminérgicos (dos Santos *et al.*, 2016). É de realçar os resultados obtidos no estudo onde se verificaram diversas consequências negativas associadas ao consumo de *ayahuasca* durante a gravidez, uma vez que apesar de desaconselhado, a decisão de consumo será da própria mulher.

### **Propriedades terapêuticas associadas à *ayahuasca***

A *ayahuasca* tem demonstrado um potencial terapêutico em várias áreas, nomeadamente na microbiologia, neurobiologia, psicologia/psiquiatria, etc. A resistência dos microrganismos aos medicamentos de uso convencional é uma grande preocupação atual (Gonçalves *et al.*, 2020). Assim, a busca por alternativas, nomeadamente de origem natural, tem vindo a despertar interesse entre a comunidade científica (Gonçalves *et al.*, 2020). As propriedades antimicrobianas da *ayahuasca* foram avaliadas em dois estudos. Os resultados obtidos foram indicativos de que esta decocção tem efeitos antimicrobianos, podendo vir a ser usada no combate a microrganismos patogénicos responsáveis por diversas infeções (Camejo-Rodrigues *et al.*, 2003; Riba *et al.*, 2002). Também ao nível da inflamação tem sido estudada a influência da *ayahuasca*. A inflamação é uma resposta protetora desenvolvida aquando da produção de estímulos nocivos, contudo a longo prazo pode resultar no desenvolvimento de doenças crónicas (Loizaga-Velder & Verres, 2014). Assim, a procura por compostos que inibam o

desenvolvimento da resposta inflamatória tem vindo a aumentar. Apesar de, até ao momento, serem poucos os estudos onde foram avaliadas as propriedades anti-inflamatórias associadas à *ayahuasca*, os resultados são indicativos de que tanto os extratos desta bebida (Santos *et al.*, 2007; Carnejo-Rodrigues *et al.*, 2003) como algumas  $\beta$ -carbolinas presentes (Loizaga-Velder & Verres, 2014) conseguem diminuir fatores que contribuem para a inflamação.

Por outro lado, o tratamento de transtornos psicológicos tem vindo a ser relacionado com drogas psicadélicas (Kuypers *et al.*, 2016). Assim, vários estudos têm sido desenvolvidos de forma a encontrar possíveis formas de melhorar sintomas ansiolíticos e antidepressivos. Os estudos para averiguação dos efeitos da *ayahuasca* ao nível do bem-estar psicológico são os mais encontrados, sendo os resultados muito promissores, principalmente no tratamento de transtornos como a depressão e a ansiedade. Contudo, têm sido encontrados resultados positivos após o consumo de *ayahuasca* no tratamento e superação de adições, luto, alterações na personalidade, concentração, tolerabilidade, mudanças na saúde física e mental, melhoria de humor, autoaceitação, estabilidade emocional, criatividade e pensamento criativo (Gonçalves *et al.*, 2023).

O potencial terapêutico da *ayahuasca* para várias condições e doenças também tem vindo a ser investigado ao longo dos anos (Hassan *et al.*, 2017). A maioria dos estudos que relatam que o seu potencial terapêutico está relacionado com os efeitos ao nível neurológico. A utilização da *ayahuasca* para fins terapêuticos tem sido estudada sobretudo ao nível dos efeitos neurológicos, tendo-se obtido até ao momento resultados muito promissores (Gonçalves *et al.*, 2023). Contudo, outras aplicações terapêuticas interessantes também têm sido comprovadas, tendo sido recentemente comprovado o seu potencial de cicatrização da pele (Gonçalves *et al.*, 2023). A *ayahuasca* também tem sido investigada quanto aos seus efeitos fisiológicos, nomeadamente ao nível neurobiológico, sexual, dos parâmetros do sono, locomoção, entre outros. Apesar da maioria dos resultados obtidos incidir na área da neurobiologia, é de destacar alguns estudos interessantes que se debruçaram sobre parâmetros diferentes, mas igualmente importantes.

Desde há algumas dezenas de anos que o interesse pelos efeitos terapêuticos associados à *ayahuasca* tem despertado muito interesse. É notório que a grande maioria dos trabalhos incide sobre os distúrbios do foro psicológico/psiquiátrico e, de facto, existe um grande número de resultados que apontam a utilização da *ayahuasca* como um possível tratamento para os mesmos. A depressão e a ansiedade são das temáticas mais estudadas. Contudo, existe uma grande parte destes estudos que é realizada em rituais de *ayahuasca*, ou que recorre a consumidores habituais com crenças religiosas relativamente a esta bebida. Assim, estes resultados devem ser encarados com alguma precaução, pois por vezes podem apresentar este viés. Apesar disto, muitos outros estudos consistem em ensaios clínicos, controlados por placebo e, portanto, apresentam resultados mais confiáveis. Contudo, apesar

dos resultados positivos, ainda não está completamente compreendido qual o mecanismo, do ponto de vista molecular, pelo qual a *ayahuasca* atua, nem quais os seus componentes mais promissores a serem usados como futuros ansiolíticos ou antidepressivos. É possível verificar o mesmo no tratamento de dependências utilizando a *ayahuasca*. É preciso ter em conta que esta bebida, apesar de todos os efeitos benéficos a ela associados, possui uma substância psicoativa, pelo se pode estar a compensar uma dependência com outra. O mesmo se pode considerar para outros efeitos terapêuticos descritos.

Ao contrário do que habitualmente acontece com outras substâncias, a maioria dos estudos realizados com *Ayahuasca* é composta por ensaios clínicos ou que recorrem a voluntários. Contudo, seria importante perceber e complementar os resultados desses estudos com outros estudos primários, nomeadamente ensaios *in vitro* e *in vivo*. Pois, apesar de ser inegável que, de facto, a *ayahuasca* apresenta algum tipo de benefício, seria importante estudar e perceber o que torna isso possível.

## Considerações finais

Os tratamentos com base em produtos de origem natural têm vindo a adquirir um grande destaque no decorrer dos anos. Apesar da grande variedade de fármacos disponíveis hoje em dia, alguns desencadeiam efeitos adversos graves, podendo limitar o quotidiano dos utentes. Adicionalmente, apesar do desenvolvimento global, existem ainda muitas pessoas carenciadas e sem acesso aos cuidados básicos de saúde, encontrando nos espécimes vegetais a única cura disponível.

De uma forma geral, os estudos disponíveis indicam que o uso terapêutico da *ayahuasca* pode ser eficaz e trazer benefícios em algumas condições, sendo as mais evidentes ao nível de transtornos do foro psicológico. De facto, os estudos que avaliam os efeitos terapêuticos desta decocção ao nível do bem-estar emocional e da saúde mental são os mais comuns e com resultados mais evidentes. Contudo, o tratamento de desequilíbrios e dependências de substâncias também tem tido algum foco. O interesse e a procura por resultados favoráveis associados ao consumo de *ayahuasca* também têm vindo a crescer, o que é comprovado pelo aumento de estudos abordando a temática. Outras abordagens, nomeadamente ao nível da biologia molecular e da microbiologia também têm demonstrado que esta substância poderá ter efeitos promissores no combate a patologias associadas a microrganismos e no tratamento de lesões dérmicas ou de doenças neurodegenerativas. É notório que a maioria dos estudos disponíveis é realizada com recurso a voluntários em ensaios clínicos ou rituais, o que é surpreendente, quando comparado com o pequeno número de ensaios *in vivo* e *in vitro* existentes. Contudo, é também de realçar que muitos dos trabalhos existentes são estudos observacionais, e ainda uma grande parte é realizada em voluntários que participam em rituais

religiosos. Assim, temos de tomar em consideração que alguns dos resultados obtidos podem apresentar um viés, justificado pelas crenças espirituais e religiosas dos voluntários, o que constitui uma importante limitação de alguns estudos realizados. Adicionalmente, são necessários mais estudos ao nível molecular para entender melhor os possíveis efeitos terapêuticos desta substância.

## Referências

- Brabec de Mori, B. (2021). The power of social attribution: Perspectives on the healing efficacy of *Ayahuasca*. *Front. Psychol.*, 12. doi:10.3389/FPSYG.2021.748131
- Camejo-Rodrigues, J. *et al.* (2003). An ethnobotanical study of medicinal and aromatic plants in the Natural Park of “Serra de São Mamede” (Portugal). *J. Ethnopharmacol.*, 89, 199–209, doi:10.1016/S0378-8741(03)00270-8
- dos Santos, R. G. & Hallak, J.E.C. (2021). *Ayahuasca*, an ancient substance with traditional and contemporary use in neuropsychiatry and neuroscience. *Epilepsy Behav.*, 121, doi:10.1016/J.YEBEH.2019.04.053
- dos Santos, R. G. *et al.* (2016). The current state of research on *ayahuasca*: A systematic review of human studies assessing psychiatric symptoms, neuropsychological functioning, and neuroimaging. *J Psychopharmacol.*, 30 (12), 1230–1247, doi:10.1177/0269881116652578
- dos Santos *et al.* (2007). Effects of *ayahuasca* on psychometric measures of anxiety, panic-like and hopelessness in Santo Daime members. *J. Ethnopharmacol.* 112, 507–513, doi:10.1016/j.jep.2007.04.012
- Gonçalves, J. *et al.* (2023). A systematic review on the therapeutic effects of *Ayahuasca*. *Plants*, 12 (13) 2573. <https://doi.org/10.3390/plants12132573>
- Gonçalves, J. *et al.* (2022). Evaluation of the in vitro wound-healing potential of *Ayahuasca*. *Molecules*, 27, 57-60, doi:10.3390/MOLECULES27185760
- Gonçalves, J. *et al.* (2021a). In vitro study of the bioavailability and bioaccessibility of the main compounds present in *Ayahuasca* beverages. *Molecules*, 26, doi:10.3390/MOLECULES26185555
- Gonçalves, J. *et al.* (2021b). Psychoactive substances of natural origin: Toxicological aspects, therapeutic properties and analysis in biological samples. *Molecules*, 26, doi:10.3390/MOLECULES26051397
- Gonçalves, J. *et al.* (2020). *Ayahuasca* beverages: Phytochemical analysis and biological properties. *Antibiotics*, 9, 731, doi:10.3390/ANTIBIOTICS9110731
- Hassan, Z. *et al.* (2017). Novel psychoactive substances-recent progress on neuropharmacological mechanisms of action for selected drugs. *Front. Psychiatry*, 8, doi:10.3389/FPSYT.2017.00152
- Kuypers, K. P. C. *et al.* (2016). *Ayahuasca* enhances creative divergent thinking while decreasing conventional convergent thinking. *Psychopharmacology*, 233, 3395–3403, doi:10.1007/S00213-016-4377-8/FIGURES/2

Loizaga-Velder, A. & Verres, R. (2014). Therapeutic effects of ritual *ayahuasca* use in the treatment of substance dependence--qualitative results. *J. Psychoactive Drugs*, 46, 63–72, doi:10.1080/02791072.2013.873157

Riba, J. *et al.* (2002). Topographic pharmaco-EEG mapping of the effects of the South American psychoactive beverage *ayahuasca* in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 53, 613–628, doi:10.1046/J.1365-2125.2002.01609.X

Simão, A. Y. *et al.* (2020). Recent bionalytical methods for the determination of new psychoactive substances in biological specimens. *Bioanalysis*, 12, 1557–1595, doi:10.4155/BIO-2020-0148

Simão, A. Y. *et al.* (2019). Toxicological aspects and determination of the main components of *Ayahuasca*: A critical review. *Medicines*, 6, 106, doi:10.3390/medicines6040106

Sklerov, J. *et al.* (2005). A fatal intoxication following the ingestion of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in an *ayahuasca* preparation. *J. Anal. Toxicol.*, 29, 838–841, doi:10.1093/JAT/29.8.838



***Os efeitos terapêuticos da  
ayahuasca: um estudo qualitativo  
sobre os processos psicológicos  
envolvidos no alívio da depressão e  
do luto***



**Maria Carmo Carvalho**

**Mafalda Pinto Ribeiro**

**Rute Rocha**

**Adam Aronovich**

**Debora Gonzalez**

## Introdução

A *ayahuasca*, também conhecida por *caapi* ou *yagé*, é um dos inúmeros psicotrópicos vegetais usados pelas populações indígenas da Bacia Amazônica, sendo considerada, de entre eles, talvez a mais complexa do ponto de vista químico, botânico e etnográfico (McKenna, 2004). A palavra *ayahuasca* vem da língua Quéchuá e pode ser traduzida como «a videira da alma» ou «a videira da morte». A expressão *aya* diz respeito, especificamente, a «pessoa falecida», «espírito», «alma», «antepassado», e a expressão *huasca* refere-se a «corda» ou «vinha» (Kjellgren *et al.*, 2009; Metzner, 2005).

Num contexto tradicional, a *ayahuasca* é única entre os alucinógenos vegetais, uma vez que é uma bebida preparada por ebulição, constituída pela casca e caules da espécie *banisteriopsis caapi* (*B.caapi*) misturados com outras plantas (McKenna, 2004; Schultes & Hofman, 1992). A *B.caapi* contém betacarbolinas alcalóides, nomeadamente harmina, harmalina e tetrahydroarmina, que agem como inibidores da monoamina-oxidase (MAO-O), o principal princípio farmacológico ativo dos antidepressivos de uso comum na prática clínica (Meister *et al.*, 2016). A mistura utilizada com mais frequência é com a espécie *rubiaceae psychotria*, particularmente a *psychotria viridis*, que contém o potente agente alucinógeno de curta duração N,N-dimetiltriptamina (DMT) (McKenna, 2004). O DMT é um psicadélico com efeitos acentuados ao nível serotoninérgico (Riba & Barbanoj, 2005). O DMT não é ativo quando ingerido por via oral, pois é metabolizado no trato gastrointestinal e no fígado pela MAO-O. No entanto, as betacarbolinas presentes na *B.caapi* atuam inibindo a MAO-O presente no trato gastrointestinal, permitindo que a forma molecular do DMT se mantenha, produzindo assim efeito no sistema nervoso central (SNC), mesmo numa ingestão por via oral (McKenna, 2004; Riba *et al.*, 2003; McKenna, Towers & Abbott, 1984).

Adicionalmente, ao DMT contido da *P. viridis* também estão associados efeitos de relevo. Quando ativo, o DMT atua no SNC sendo, maioritariamente, modificado pelo recetor serotoninérgico 5HT. Assim, o DMT atua como um agonista destes recetores, que também estão por sua vez associados a efeitos antidepressivos e ansiolíticos (Domínguez-Clavé *et al.*, 2016). Esse agonista do referido recetor aumenta a transmissão glutamatérgica que estimula a libertação do fator neurotrófico do cérebro, promovendo neurogênese e plasticidade neuronal (Baumeister *et al.*, 2014). Por estas razões tem-se concluído que por efeito do DMT existe uma ativação acrescida das áreas frontais e límbicas, áreas estas que estão envolvidas no processamento de emoções, sensações e sentimentos internos, e ainda na perceção e consciência de si próprio (Santos, Bouso & Hallak, 2017). A *ayahuasca* provoca, então, modificações transitórias nas emoções, no conteúdo do pensamento, na perceção e sensações somáticas, mas sem alterar a capacidade de o indivíduo interagir com o que o rodeia, mantendo-se preservada a realização de testes de performance cognitiva (Bouso *et al.*, 2012).



A *ayahuasca* tem sido, tradicionalmente, usada pelas populações indígenas e mestiças como uma medicina herbal para fins terapêuticos e mágico-religiosos (Schultes & Hofmann, 1992), como um sacramento e como uma «planta-mestra» (Tupper, 2008). Esses usos tradicionais incluem a entrada em contacto com o mundo sagrado ou sobrenatural, fins políticos e artísticos, fins curativos, que devem ser entendidos no contexto da cultura e visão do mundo destes povos, e que é substancialmente diferente entre populações não-indígenas (Santos, Bouso & Hallak, 2017). Tradicionalmente, a *ayahuasca* é tomada durante cerimónias de grupo conduzidas por um facilitador experiente ou por um xamã (Kjellgren *et al.*, 2009). O xamã é, no contexto religioso, um especialista que domina várias técnicas determinadas culturalmente, que lhe permitem comunicar com entidades sobrenaturais, tais como divindades, antepassados e espíritos do mundo não-humano; assim, o xamã é visto como um mediador direto entre os seres humanos e essas entidades (Pharo, 2011). Uma publicação de González, Cantillo e colegas (2021) descreveu a metodologia de trabalho nas cerimónias de *ayahuasca* conduzidas pelos curandeiros da tradição Shipibo no Perú. Nestas cerimónias, e ao longo de um conjunto de sessões, o ícaro<sup>1</sup> é entoado logo no início da cerimónia com a intenção de criar uma estrutura segura e protetora relativamente à interferência de energias externas e entre o grupo de participantes. Com o recurso aos ícaros, os curandeiros também pretendem «sondar» cada participante identificando os seus bloqueios energéticos, avançando depois ao longo das várias cerimónias, «limpando» as «energias densas» que os participantes transportam, potencialmente. Essas «energias densas» são a manifestação do trauma individual e transgeracional, das emoções reprimidas, das visões subconscientes autodestrutivas enraizadas em episódios de vida desafiadores, pelo que dissipá-las permite que camadas energéticas e espirituais mais profundas do seu ser sejam reveladas. Acredita-se que este processo permite aos participantes transformar de forma significativa a sua relação consigo mesmos, com os outros, e com o mundo em geral, informando o percurso futuro. Para além dos ícaros, os curandeiros Shipibo são auxiliados por outras ferramentas, tais como a *nicotiana rustica* (ou tabaco forte) – uma importante planta aliada do processo que é soprada para «transmitir» os ícaros aos participantes, transferindo-lhes a proteção desejada; assim como banhos com plantas e banhos de vapor, com recurso a essências como a *agua florida* ou *pusanga* que se acredita promoverem o desabrochar e atrair elementos positivos para a vida do participante (Gonzalez, *et al.*, 2021).

---

<sup>1</sup> Nome genérico atribuído às canções usadas pelos curandeiros da Bacia da Amazônia Peruana (Dobkins de Rios, 1972, citado por Gonzalez *et al.*, 2021).

A fenomenologia da experiência da *ayahuasca*, quando tomada numa cerimónia típica, foi detalhadamente descrita em estudos de Riba e colegas (2001, 2003) e mais recentemente por Kjellgren e colegas (2009). Assim, após tomar contacto com o seu sabor acre e desagradável, volvidos cerca de quarenta e cinco minutos da toma, os utilizadores reportam visões animadas e efeitos visuais intensos. Nesse momento sentirá a necessidade de fechar os olhos e entrar em contacto com a intensa imagética visual que deverá produzir-se, um pouco como se estivesse a «sonhar acordado». No entanto, é de notar que não se perde a consciência de que as visões estão a ser induzidas pela substância, pelo que não deve confundir-se este estado com uma alucinação. É nesta fase que ocorrerão experiências psicológicas, frequentemente descritas como «assustadoras», ou que traduzem «difíceis batalhas internas» para o utilizador. Ou seja, no estado introspetivo que é assim criado, as pessoas tendem a tomar contacto com temas relevantes da sua história pessoal, com memórias, pensamentos e emoções, de uma forma espontânea, e que está rodeada de enorme valor, pois poderá permitir o desbloqueio de emoções e trazer novos *insights* sobre preocupações que rodeiam esses temas. É devido a estes efeitos que, com frequência, a experiência induzida pela *ayahuasca* é vivida como análoga a uma intervenção psicoterapêutica (González *et al.*, 2017). Após esta evolução atingir o seu pico, a intensidade da experiência diminui, gradualmente, até que se extingue, volvidas entre quatro e seis horas da toma (González *et al.*, 2017).

## **O potencial terapêutico da *ayahuasca***

Apesar de a investigação clínica sobre os efeitos terapêuticos da *ayahuasca* ser ainda muito incipiente, existe já extensa evidência na literatura de que é farmacologicamente segura em utilizadores saudáveis (Santos, 2013; Santos *et al.*, 2012; Riba *et al.*, 2003). Essa segurança tem sido abundantemente demonstrada através de estudos observacionais de utilizadores de longo-termo em contextos cerimoniais (Jiménez-Garrido *et al.*, 2020; Barbosa *et al.*, 2016; Bouso *et al.*, 2015; 2014) e em laboratório (Hamill *et al.*, 2019; Melo *et al.*, 2019; Santos, 2011). Ainda que limitada, a evidência disponível alia-se à crescente popularidade das medicinas alternativas e das práticas terapêuticas na atualidade, explicando uma expansão em redor do interesse no uso da *ayahuasca* em todo o mundo (Labate & Feeney, 2012). Assim, tem-se disseminado o conhecimento sobre a forma como a preparação, usada regularmente e a longo prazo, pode resultar em mudanças profundas, duradouras e positivas ao nível dos comportamentos e do estilo de vida das pessoas que se sujeitam à prática de que a sua toma se rodeia, com ênfase para um entorno oferecido por uma comunidade (por e.g., de carácter religioso), para a figura do xamã, entre outros elementos (McKenna, 2004).

Estudos que combinaram doses conhecidas de *ayahuasca* com medidas de avaliação quantitativa (tais como questionários de efeitos subjetivos) mostraram que os efeitos da *ayahuasca* são dependentes da dose, sendo que os aspetos qualitativos da experiência podem variar muito de indivíduo para indivíduo, e de um consumo para o outro (Domínguez-Clavé *et al.*, 2016). Ao nível psicológico, os efeitos provocados pela *ayahuasca* incluem benefícios sobre a autoaceitação, sobre o descentramento, e a ocorrência de *insights* e de um conjunto de outros processos comumente descritos como centrais para explicar a eficácia dos tratamentos psicoterapêuticos em várias perturbações psiquiátricas (Domínguez-Clavé *et al.*, 2016; Barbosa *et al.*, 2012). Os estudos observacionais têm posto em evidência os elevados níveis de bem-estar, de comportamento adaptativo e de estilo de vida saudável que podem ser atingidos por utilizadores de longo termo de *ayahuasca* (Oña *et al.*, 2019; Lawn *et al.*, 2017; Bouso *et al.*, 2012; Grob *et al.*, 1996). Numa investigação recente por Oña e colegas (2019) estudou-se, especificamente, o impacto da *ayahuasca* sobre a saúde pública com a intenção de conhecer os efeitos sobre a saúde, o bem-estar psicossocial, o estilo de vida e as estratégias de *coping* numa amostra ampla de N=380 utilizadores de longo-termo em contexto ritual e comunitário em Espanha. O estudo apresentou diversos resultados de relevo, tais como a associação entre o uso de *ayahuasca* e uma perceção de saúde mais positiva, um estilo de vida mais saudável, uma redução do uso de fármacos de prescrição médica (em 56% da amostra), excelentes níveis de ajustamento e de estratégias de *coping*, entre outros efeitos importantes para a saúde geral e para a saúde mental dos participantes.

Para além dos estudos sobre a segurança farmacológica da bebida e sobre os benefícios genéricos da experiência, também os estudos sobre o potencial terapêutico da *ayahuasca* têm estado a desenvolver-se, rapidamente, no que toca ao conhecimento sobre o seu efeito terapêutico em diversos sintomas do foro emocional (Osório *et al.*, 2015), assim como sobre outros tipos de sintomatologia psicopatológica (Bouso *et al.*, 2012; Halpern *et al.*, 2008; Santos *et al.*, 2007).

Apesar de a investigação sobre o potencial da *ayahuasca* na depressão ser bastante recente, existe um conjunto promissor de primeiros estudos. Uma revisão de literatura conduzida por Palhano-Fontes e colegas (2014) permitiu concluir que a *ayahuasca* provoca um aumento dos níveis de cortisol, que, por sua vez, aumenta também a imunidade das células, bem como a função do sistema serotoninérgico. Poderá aqui residir a explicação para o mecanismo dos potenciais efeitos positivos em indivíduos depressivos, uma vez que a teoria mais consensual da etiologia da depressão aponta para uma alteração que inibe a libertação de serotonina no recetor 5HT (que é, por sua vez, o principal mediador do DMT). Para além disto, os mecanismos despoletados pela junção do DMT com a MAO-O assumem-se como uma combinação promissora para o tratamento farmacológico da depressão, uma vez que estes são mecanismos já observados nos antidepressivos disponíveis farmacologicamente (Palhano-

Fontes *et al.*, 2014). Ainda no campo neurobiológico, desenvolveu-se investigação através de neuroimagem que procurou compreender a influência da *ayahuasca* sobre o funcionamento da *default-mode network* (DMN)<sup>2</sup> numa amostra experimental de nove utilizadores experientes e num grupo de controlo de 26 outros participantes. O estudo concluiu que o uso de *ayahuasca* desativa a atividade dessa rede neuronal, o que poderia explicar a melhoria dos sintomas depressivos (Palhano-Fontes *et al.*, 2015).

Ensaio clínico aberto e ensaio clínico randomizado têm demonstrado a eficácia da *ayahuasca* enquanto antidepressivo de ação rápida (Palhano-Fontes *et al.*, 2019; Sanches *et al.*, 2016; Osorio *et al.*, 2015). Especificamente, o estudo de Sanches e colegas (2016) descobriu que os efeitos antidepressivos da *ayahuasca* numa amostra clínica de pessoas com depressão podem manter-se até três semanas após a ingestão de uma dose única, especialmente no que diz respeito aos sintomas humor depressivo, sentimentos de culpa, ideação suicida e dificuldades laborais. Barbosa e colegas (2005) observaram uma redução da sintomatologia negativa e uma redução dos níveis de *stress* num estudo qualitativo exploratório junto de 19 indivíduos iniciados à experiência com a beberagem. Adicionalmente, foram reportados aumentos ao nível da assertividade, na energia, na capacidade de *insight*, na capacidade de relacionamento, relaxamento e ainda na satisfação em geral. Bouso e colegas (2012) conduziram um estudo longitudinal em que se encontraram diferenças significativas na depressão, avaliadas através da escala de psicopatologia SCL-90-R. Na primeira avaliação conduzida, os participantes dos grupos experimentais (utilizadores experientes) apresentaram índices significativamente mais baixos de sintomatologia depressiva em todas as nove escalas do instrumento. Na segunda avaliação esses resultados mantiveram-se para sete das nove dimensões do instrumento.

A relação entre o uso de *ayahuasca* e os seus efeitos sobre a sintomatologia de luto (normal ou complicado) precisa ser investigada em maior profundidade, sendo que alguns resultados estão já disponíveis. Domínguez-Clavé e colegas (2016) reportaram que os indivíduos que utilizaram a *ayahuasca* para lidar com uma situação de luto caracterizaram a experiência como semelhante a uma intervenção psicoterapêutica. Um primeiro estudo de González e colegas (2017) concluiu que,

---

<sup>2</sup> A *default-mode network* (DMN) é a designação atribuída à rede neuronal que envolve um conjunto de regiões cerebrais que exibe elevada coerência temporal em repouso, e que se acredita representar um papel importante na noção de «eu». A investigação da DMN tem-se traduzido na tentativa de demonstrar a sua presença em processos mentais como a autorreferenciação, o *mind-wandering*, e a evocação de memórias autobiográficas. No caso da depressão, assim como de outras condições neuropsiquiátricas (como a ansiedade, a PSPT, a PHDA, a esquizofrenia ou a POC), é aceite que a *default-mode network* apresenta alterações do padrão da sua conectividade (Gattuso *et al.*, 2023).

comparativamente com um grupo de participantes que tinham frequentado um grupo terapêutico para lidar com o luto, os utilizadores de *ayahuasca* que a usaram com o mesmo fim apresentavam níveis inferiores de sofrimento medidos por uma escala de luto, apresentavam ganhos em várias dimensões psicológicas e interpessoais, e descreviam experiências de desbloqueio emocional, evocação de memórias biográficas, e experiências de contacto com os entes falecidos que foram entendidas como encorajadoras do potencial terapêutico da experiência.

Um segundo estudo realizado pelo mesmo grupo de trabalho (González *et al*, 2020) examinou um grupo de pessoas em luto até um ano de *follow-up* após a sua passagem por um centro terapêutico localizado na Amazónia Peruana. Este estudo revelou melhorias significativas no processo de luto que se mantiveram no tempo. Adicionalmente ao valor terapêutico da experiência naquele contexto, ficou demonstrado que os processos psicológicos de aceitação e descentração pareciam exibir um papel mediador no alívio dos sintomas de luto.

Um outro estudo de González, Aronovich e Carvalho (2021) demonstrou que os participantes que relataram ter pelo menos uma experiência significativa com a *ayahuasca* em relação ao seu processo de luto apresentaram uma sintomatologia negativa menos impactante do que aquela relatada pelos sujeitos que participaram em grupos de apoio. Neste mesmo estudo foram identificados quatro mecanismos de ação psicoterapêuticos que importa mencionar, no sentido em que orientam o que depois será compreendido como processos psicológicos implicados no luto: confrontação emocional, reconstrução de identidade e significado do passado, manutenção da ligação com o falecido, e encontrar significado existencial (González, Aronovich & Carvalho, 2021).

## **Uma investigação qualitativa do potencial terapêutico da *ayahuasca* na depressão e no luto conduzida no *Temple of the Way of Light (TOWL)* no Perú**

### **Objetivos e Método**

O número crescente de estudos publicados e a diversidade de metodologias envolvidas neste campo de investigação permitem concluir pelo grande interesse no potencial terapêutico da *ayahuasca* no tratamento da depressão e no alívio do sofrimento associado ao luto. No entanto, esse esforço não tem privilegiado a compreensão do processamento interno que as pessoas com sintomas de depressão e sofrimento associado ao luto fazem da experiência com *ayahuasca*. Esta lacuna é relevante, uma vez

que, no caso da depressão, é aceite que a compreensão e intervenção psicológica se configura tão essencial para o tratamento como a neurobiológica e farmacológica (Carr & McNulty, 2016). Daqui resulta a necessidade de mais estudos que coloquem em evidência, de um ponto de vista qualitativo e fenomenológico, as experiências partilhadas pelas pessoas que usam *ayahuasca* para fins terapêuticos, e que deem conta dos processos psicológicos envolvidos na diminuição e alívio da sua sintomatologia, tal como elas mesmas os reportam.

A investigação que apresentamos fez parte de um grande estudo longitudinal intitulado *Long-term effects of ayahuasca in well-being, spirituality and health*<sup>3</sup> que incluiu na sua amostra uma população internacional que procurou a experiência com a *ayahuasca* no *Temple of the Way of Light* (TOWL) no Perú. Enquanto que nessa investigação principal se recolheram dados através de instrumentos de autorrelato sobre quatro grupos de sintomatologia (depressão, luto, trauma e ansiedade) e um grupo de bem-estar, avaliados longitudinalmente, o estudo qualitativo cujos dados parcialmente reportamos focou-se em entrevistas a uma pequena amostra de participantes, recolhidas ainda no retiro e imediatamente a seguir às suas experiências com a *ayahuasca*, com a intenção de identificar os processos psicológicos percebidos como exibindo o maior potencial terapêutico para o alívio da sua sintomatologia depressiva e associada ao luto.

A investigação qualitativa é usada, precisamente, com a intenção de compreender as perspetivas e os significados que os participantes atribuem à sua experiência, valorizando a sua perceção do fenómeno e a subjetividade da sua vivência como fontes de conhecimento (Smith, 2011). Assim, a investigação de que se dá conta nesta publicação procurou trazer uma compreensão psicológica sobre a experiência da *ayahuasca* junto de um grupo de pessoas com a referida sintomatologia e que recorreram ao TOWL a fim de participarem numa experiência cerimonial que envolveu o uso de *ayahuasca*. Esses participantes foram identificados a partir do grupo mais alargado de participantes da investigação principal. Na recolha dos dados através de entrevista semiestruturada em profundidade (Eppich *et al.*, 2019) foi usado um guião de entrevista que se orientou para a caracterização e compreensão das experiências que emergiram durante a toma da *ayahuasca* ao longo das várias cerimónias que

---

<sup>3</sup> Essa investigação foi conduzida no âmbito de uma parceria entre o TOWL, a organização não-governamental ICEERS – *International Centre for Ethnobotanical Education, Research and Service*, a Beckley Foundation e o CEDH – *Research Centre for Human Development* da Católica – Porto. Entre outros objetivos, a investigação recolheu evidência sobre o impacto da experiência com a *ayahuasca* sobre quatro grupos de diagnóstico – Depressão, PTSD, Ansiedade e Luto não-complicado – e sobre um grupo de bem-estar (sem sintomatologia).

integraram o retiro, focando-se nas dimensões afetivas, somáticas e cognitivas da experiência. Especificamente, o guião permitia explorar a evolução emocional e expressiva através da qual a pessoa reportava a sua vivência, do início ao fim das cerimónias. Considerando que a estadia no TOWL incluía a possibilidade de participação em várias tomas, foi pedido aos participantes que se reportassem, para cada dimensão do guião, às experiências mais significativas do conjunto das tomas. Uma outra dimensão do guião, especialmente relevante para os dados partilhados nesta publicação, foi a exploração da forma como os participantes viveram as experiências após o efeito do psicoativo se ter desvanecido, já numa fase de integração, com um foco na identificação dos processos psicológicos que emergiram e que as pessoas entendiam terem sido mais significativos no alívio da sua sintomatologia.

Do ponto de vista dos procedimentos, a recolha dos dados ocorreu enquanto os participantes ainda se encontravam no TOWL, imediatamente após a finalização do conjunto das cerimónias. Um elemento da equipa de investigação, também envolvido no apoio nos retiros, propôs, conduziu e gravou as entrevistas a todos os participantes destes dois grupos de diagnóstico do estudo principal que se disponibilizaram para este procedimento qualitativo adicional. Os registos gravados em áudio foram posteriormente transcritos e analisados pela equipa de investigação do CEDH.

O processo de análise das entrevistas foi orientado por um procedimento de análise temática semi-indutiva (Braun & Clarke, 2006) inspirado pelos princípios *da Grounded Theory* (Glaser & Strauss, 2017; Fernandes & Maia, 2001). Através destas estratégias o discurso dos participantes foi codificado com a intenção de identificar padrões e temas nos dados, por comparação constante, que permitissem responder à seguinte questão de investigação: *Que processos psicológicos emergem das experiências com a ayahuasca, que os participantes entendem ter sido mais relevantes no alívio da sintomatologia da depressão e do luto?*

### **Participantes**

A amostra para esta investigação foi uma amostra intencional e representativa do fenómeno (Aires, 2015), que incluiu os participantes que cumpriam todos os critérios de inclusão do estudo principal: ter-se deslocado ao TOWL para a realização do retiro de 15 dias num prazo máximo de um ano após a seleção; ter-se submetido a uma recolha de informação prévia à admissão no TOWL por um período de dois meses antes da admissão, ter idade mínima de 18 anos, compreender e falar fluentemente a língua inglesa; obter um *score* do Inventário de Depressão de Beck (BDI-II) que evidencie a presença de sintomatologia depressiva (GD – grupo Depressão); apresentar uma experiência de luto motivada pela perda de um ente querido (GL – grupo Luto); e, finalmente, aceitar os procedimentos do estudo

e assinar o consentimento informado. O processo de amostragem permitiu recolher dados relativos a N=6 participantes no GD e N=5 participantes no GL, com as características resumidas na Tabela 1.

Tabela 1 - Descrição dos participantes

ID Caso	Sexo	Idade	Contexto Geográfico origem	Score BDI-II	Relação com falecido	Causa de morte
GD1	fem	66	Oceânia	Severo	–	
GD2	fem	27	América do Norte	Borderline	–	
GD3	masc	61	Europa Ocidental	Moderado	–	
GD4	fem	39	Europa de Leste	Leve	–	
GD5	masc	38	Europa Ocidental	Borderline	–	
GD6	masc	30	Eurásia	Borderline	–	
GL1	fem	34	Europa Norte	–	Filho	Doença
GL2	fem	37	Europa Ocidental	–	Avô	Envelhecimento
GL3	fem	39	Europa Norte	–	Pai	Doença
GL4	fem	39	América Norte	–	Irmão	Acidente
GL5	fem	37	América Norte	–	Pai	Suicídio

### Processos psicológicos na *ayahuasca*

Na codificação do discurso dos participantes tivemos por horizonte processos psicológicos estabelecidos na literatura sobre intervenção psicoterapêutica neste tipo de sintomatologia, de forma independente do modelo teórico de origem. De notar que, no processo de entrevista, se procurava situar a experiência das cerimónias quer de uma forma mais geral, quer de forma especificamente reportada ao momento da vivência do efeito e ao momento da integração<sup>4</sup>. Com estes enfoques pudemos perceber que um grande número de efeitos, amplamente percebidos como muito positivos, estavam a ser desencadeados pela experiência com a *ayahuasca*, num total de perto de 20 processos psicológicos reconhecíveis. Estes processos eram oriundos quer de esferas mais cognitivas (por e.g.

<sup>4</sup> Momento imediatamente posterior à participação no conjunto das cerimónias, e enquanto o participante ainda se encontrava no TOWL.



*decentering*, reestruturação cognitiva, autocontrole), quer de esferas mais emocionais (aceitação, conexão, desbloqueio emocional ou catarse, autorregulação emocional, superação de medos), quer mesmo de processos mais fisiológicos (lidar com dor física, impacto visceral). Vários destes processos ligam-se, noutra esfera ainda, a inúmeras formas de influência sobre o sentido de *self*, tais como a consciência de si, a autoatualização, a autovalorização, a autonomia, a autoconfiança, a resiliência. Apesar de as opções de codificação não terem privilegiado este enfoque, não pode desprezar-se a presença, potencialmente, relevante de processos de ordem mais espiritual, como é o caso da oportunidade de contacto com antepassados.

Por não ser possível a apresentação exaustiva de toda esta evidência optamos por valorizar, neste capítulo, os processos psicológicos que foram, em primeiro lugar, reportados por ambos os grupos de sintomatologia de forma muito alargada e consensual. É neste contexto que surge a referência à consciência de si e à aceitação. Todos os participantes do GD e do GL referiram de forma abundante, em dezenas de ocasiões, e reportando-se quer às vivências durante a experiência quer imediatamente após (integração), ao efeito que a *ayahuasca* teve sobre o conhecimento de si mesmos. A mesma tendência verificou-se relativamente à aceitação.

Procurámos, depois, identificar os processos mais centrais e específicos de cada grupo. Nesta linha, a conexão e a reestruturação cognitiva emergiram como os processos psicológicos mais específicos e centrais no caso do GD; e o desbloqueio emocional surgiu como o processo psicológico mais específico e central no caso do GL.

### **Consciência de si (Autoconsciência ou autoconhecimento)**

A consciência de si (ou autoconsciência) é um processo psicológico que se define como o conhecimento próprio de todas as dimensões do *self*, aos níveis emocional, comportamental, relacional e cognitivo ou, como define Morin (2011), a capacidade de a pessoa se tornar o objeto da sua própria atenção, identificando, processando e armazenando ativamente informação sobre o seu *self*. Todos os participantes do GD e do GL (N=11) fizeram referência a este processo psicológico, nos diferentes momentos cobertos pela entrevista, somando essas referências cerca de 80 ocasiões distintas do seu discurso.

Nos dados relativos ao GD, a referência às experiências de autoconsciência surge, por exemplo, quando se refere como o conhecimento sobre si mesmo questiona a identidade que tinha sido desenvolvida à volta da depressão, e desenvolve a confiança em redor da impossibilidade de voltar a adoecer: “já nem sequer espero estar deprimido outra vez. Efetivamente, já não o espero. Eu sei que passou muito pouco tempo, apenas uns dias (desde a experiência com *ayahuasca*), mas eu já sei tanto,

mas tanto mais sobre mim próprio...” (GD3); ou quando se refere o facto de a experiência com *ayahuasca* ter trazido um conhecimento mais ampliado sobre as lacunas do funcionamento (“Veio ao meu conhecimento como eu estava absolutamente desligado! Desligado de tudo!” GD2); ou sobre como se passou a integrar a dimensão espiritual e a relação com o mundo nesse conhecimento de si mesmo: “Tudo faz mais sentido... para mim, a busca principal foi sempre a procura pelo significado da espiritualidade. Ora, essa busca desapareceu, evaporou-se, porque agora eu vejo valor em tudo e em toda a gente, em todas as coisas vivas.” (GD5).

Nos dados relativos ao GL, a consciência de si surgiu como oportunidade de estar mais presente a si mesmo (Kjellgren *et al.*, 2009) – “tornei-me a minha própria defensora. Passei a conhecer tão bem o meu corpo que me sinto completamente conectada com o meu corpo” (GL5); “Eu sei, agora, quem sou” (GL2). Surgiu, ainda, ligada ao acesso a realidades profundas e/ou transpessoais (ou seja, que ultrapassam a biografia) (Fernández & Fábregas, 2014) – por e.g. “Tive uma conversa com Aethra<sup>5</sup> e compreendi quão profundas eram, na verdade, as minhas questões” (GL3).

No contexto da intervenção psicoterapêutica na depressão, Shedler (2010) refere, a respeito da terapia psicodinâmica, um conjunto de níveis de intervenção que se iniciam pela exploração da tendência do paciente a evitar certos temas como mecanismo de defesa; seguindo-se a procura de padrões recorrentes de emoções, comportamentos e experiências; depois a compreensão sobre a influência do passado no presente; perceber dinâmicas de experiências interpessoais; e explorar os desejos, sonhos e fantasias do paciente de forma a promover o autoconhecimento e assim contribuir para a diminuição do quadro depressivo. Efetivamente, através da promoção do autoconhecimento, a psicanálise alcança a libertação dos conflitos recalcados, o que reduz os sintomas, e equipa o sujeito com novos recursos mentais e emocionais. Ora, é através do conhecimento de si mesmo que esse resultado se atinge e que a sintomatologia diminui – porque a pessoa se conhece melhor, e assim se torna capaz de gerir mais ajustadamente ações, pensamentos e respostas quotidianas (Shedler, 2010).

Na mesma linha, no contexto da intervenção psicoterapêutica no luto, a consciência de si representa um estado de atenção autodirigida em que o indivíduo se concentra em si mesmo, sem sentir desconforto (Fenigstein, Scheier & Buss, 1975). Ora, na medida em que se conhece de forma mais profunda, a pessoa torna-se capaz de reconstruir o significado da vida em resposta a uma perda,

---

<sup>5</sup> Divindade da mitologia grega, conhecida por ter sido a mulher de Atlas, cujo nome também pode significar «céu luminoso».

reconstruindo-se como sujeito, e operando uma mudança na sua identidade (Gillies & Niemeyer, 2006) que a torna mais capaz de uma gestão adequada da perda.

Em suma, quer no contexto da *ayahuasca*, quer no contexto de modelos de intervenção psicoterapêutica mais convencionais, o alívio por efeito da promoção da consciência de si tem um papel relevante.

### **Aceitação**

A aceitação é a capacidade ativa e consciente de aceitar os eventos, experiências e sentimentos sem tentar alterá-los, negá-los ou ignorá-los (Hayes *et al.*, 2006). A aceitação foi um processo psicológico referido por todos os participantes da amostra (N=11), e identificado como estando presente em diversos momentos (desde a sua emergência durante a experiência com a *ayahuasca*, até à sua presença também na fase da integração). Assim, especial atenção é devida a este processo psicológico, já que ele foi o segundo mais homogênea e frequentemente referido pelos participantes como cumprindo um papel positivo e essencial, quer na melhoria dos sintomas da depressão, quer no alívio do luto, num total de cerca de 50 ocasiões distintas ao longo do conjunto das entrevistas.

Nos dados relativos ao GD, a dimensão da aceitação surge através de referências à capacidade de aceitar-se a si mesmo com mais autonomia emocional (“[a experiência com *ayahuasca*] fez-me pensar, aceitar e compreender que não preciso da aprovação de ninguém” – GD1), desfrutando e passando a viver de forma mais integrada e serena os diferentes papéis (“cheguei à conclusão que posso simplesmente sentar-me e desfrutar do tempo com os meus netos, amá-los e envolver-me nas suas brincadeiras, em vez de estar apenas a sentir aquele buraco.” – GD1); ou aceitando os aspetos mais desafiadores da vida (“Estive sempre apaixonado, todo este tempo, pela J. e não tenho sido capaz de aceitar isso. Tenho estado em negação. E agora isso é muito claro para mim.” – GD3; “Percebi que sou capaz de ser mais presente a eles e encarar as emoções e todas as coisas que me causam desconforto, sem tentar resistir-lhes... Apenas deixando-me permanecer com essas emoções, estar com elas e lidar com elas, pensando em como elas me fazem sentir.” – GD2).

Várias abordagens à intervenção psicológica na depressão têm referido a importância do processo da aceitação na recuperação, explicando as consequências das dificuldades que se ligam à impossibilidade de aceitar diversas componentes da vida mental e emocional. Tradicionalmente, a abordagem psicodinâmica da depressão conceptualiza como o diagnóstico se perpetua pela paralisação do indivíduo que não reconhece e não identifica a perda objetal, decorrendo daqui constantes queixas de mal-estar (Carvalho & Assis, 2016). Ora, se o indivíduo não reconhece a perda, não é capaz de a aceitar e de agir de acordo com a realidade do *self*, o que coloca em evidência a importância da aceitação

como o primeiro passo para a redução da sintomatologia. Também Mende e colegas (2014) referem como o conflito surge do facto de o indivíduo não ser capaz de lidar com a perda objectal e com a perda do desejo, perdendo também grande parte da sua simbolização e do significado das experiências que o constituíram, ficando incapaz de reconhecer o seu quadro depressivo.

A aceitação da realidade da perda é também, naturalmente, central nos processos de luto (Worden, 2009), estando associada a menos angústia. De acordo com a definição de Faschingbauer e colegas (1987), o luto consiste, precisamente, num processo que implica, entre outros componentes, a não-aceitação da perda. Assim, sentindo-se incapaz de resolver o luto ao longo do tempo (como acontece no luto complicado), a pessoa sente mais angústia e confronta-se com mais disfunção (Pigerson & Maciejewski, 2008).

Nos nossos dados, os participantes do GL referem a capacidade de aceitar dimensões da vida que estão para lá da perda (“A mensagem a reter é não me deixar ficar sempre na perda, na perda, na perda! Eu tenho sorte por ter o que tenho.” – GL3); e a capacidade de perceber uma ligação ao ente querido que não é interrompida pela morte física, o que permite aceitar a perda (“Ele está dentro de mim e em todo o lado – e foi muito bom perceber isso.” – GL; “De certa forma sinto-me mais em paz com a morte do meu pai.” – GL3).

Naturalmente, as emoções intensas que estão associadas à perda de um ente querido são inevitáveis. No entanto, os fortes sentimentos de tristeza ativam mecanismos de defesa cuja intenção é permitir à pessoa evadir-se do sofrimento. Esta estratégia não contribui, porém, para a resolução do luto, já que mascarar ou evitar o sofrimento leva a bloqueio emocional e abre caminho a sentimentos de raiva, amargura, entre outros que estão na origem de problemas psicossomáticos (González, Aronovich & Carvalho, 2021). Logo, qualquer intervenção que seja bem-sucedida em promover a aceitação contribui para a pacificação da perda e para a redução do sofrimento (Pigerson & Maciejewski, 2008). Ou seja, a aceitação permite desbloquear as emoções conflituosas e permite a experiência, no presente, de uma maior variedade de sentimentos positivos (Fernández & Fábregas, 2014). É por este conjunto de motivos que, independentemente dos modelos de intervenção psicológica que sirvam de referência, do modelo psicodinâmico ao cognitivo-comportamental, a promoção da aceitação se revela tão central. Efetivamente, à semelhança do que parece acontecer com a experiência desencadeada pela *ayahuasca*, também a terapia cognitivo-comportamental recorre a estratégias de confronto emocional que promovem a revisitação imaginada e a exposição prolongada, com a intenção de aumentar a aceitação da realidade da perda (Boelen *et al.*, 2006).

Assim, podemos concluir que a experiência da *ayahuasca*, à semelhança de outros modelos de intervenção psicológica consensuais na prática psicoterapêutica, pode ter a capacidade de permitir às

peçoas tomar contacto com os seus sentimentos, por mais difíceis que estes sejam, sem a necessidade de pôr em marcha mecanismos de defesa por evasão ou distração, que as afastem do processo de luto ou de outras perdas que estejam a viver (González, Aronovich & Carvalho, 2021).

### **Desbloqueio emocional (Catarse)**

O processo psicológico que identificamos por desbloqueio emocional (*emotional release*) diz respeito ao facto de a expressão de emoções estar associada ao alívio do sofrimento. No contexto do modelo psicodinâmico, esse processo também é conhecido por catarse, na medida em que se entende que as emoções libertadas estão cativas de um mecanismo de defesa (a repressão), dizendo respeito, portanto, a emoções reprimidas. Ora, de um ponto de vista geral, em matéria de saúde mental, a expressão emocional é apresentada na literatura como um dos determinantes mais importantes do bem-estar, assim como um dos fatores de risco mais relevantes no desenvolvimento de psicopatologia, quando essa expressão é desadaptativa (Bonanno *et al.*, 2004; Kennedy-Moore & Watson, 2001; King & Emmons, 1990).

Todos os participantes do GL (N=5) e, mais pontualmente, também os participantes do GD (N=3), se referiram no seu discurso a experiências de desbloqueio emocional (tanto de emoções positivas como negativas), que são uma das experiências mais frequentemente reportadas pelas pessoas que se submetem ao uso de *ayahuasca* (González *et al.*, 2017). Nos nossos dados, que se reportam quase exclusivamente ao GL, o alívio proporcionado pelo desbloqueio emocional (“Acho que a *ayahuasca* ajudou a aliviar grande parte do luto.” – GL4), surge associado ao choro (“Foi sobretudo pela possibilidade de chorar, julgo eu, que aliviou as emoções.” – GL1; “Na primeira noite chorei imenso.” – GD2); e à oportunidade de tomar contacto com dimensões do sofrimento que não estavam acessíveis à consciência (“Vieram ao de cima um conjunto de outras coisas que eu nem tinha noção de ter dentro de mim.” – GL4; “Nem posso acreditar no alívio que sinto... Libertei tantas coisas de dentro de mim que é como se me iluminasse outra vez, como se voltasse a ter luz.” – GL2).

Com frequência, as pessoas que estão a atravessar um processo de luto e que se deparam com a realidade da perda, evitam precisamente o confronto com os sentimentos. No entanto, apesar da dor e tristeza que se revivem sob os efeitos agudos da *ayahuasca*, a experiência parece proporcionar sentimentos de paz e aceitação da morte (González *et al.*, 2017), assim como a redução da dor e da carga psicossomática, que parecem perdurar mesmo após a dissipação dos efeitos imediatos da substância (Gonzalez *et al.*, 2020).

### Reestruturação cognitiva e *decentering*

A reestruturação cognitiva é a capacidade de identificar os pensamentos desadequados que antecedem os comportamentos, bem como as crenças que despoletam esses pensamentos, transformando-se distorções cognitivas e crenças disfuncionais em crenças e factos cognitivos adaptativos e corretos; assim, há lugar à manifestação de comportamentos positivos, de forma realista (Beck *et al.*, 1987). No processo de reestruturação cognitiva, uma estratégia muito utilizada é o questionamento socrático. Segundo Powell e colegas (2008), esta estratégia ajuda o paciente a desenvolver um questionamento autónomo que permite identificar as crenças que potenciam os pensamentos disfuncionais e que permite também desenvolver um raciocínio autónomo. Esse raciocínio passa a ter como prioridade evidências e factos que promovem a descoberta de crenças e pensamentos alternativos e adequados, baseados na realidade. É daí que vem a grande utilidade deste processo psicológico na compreensão e identificação dos esquemas que perpetuam os sintomas depressivos (Powell *et al.*, 2008), o que acontece sob a forma de descentração (*decentering*). Nas palavras de um outro participante: “[durante a experiência com *ayahuasca*] regressei a situações que surgiram na minha vida no passado, por exemplo no trabalho, que foram momentos em que senti que tinha de ser mais agressivo, e revivi-as. Revivi-as comigo mesmo. E numa outra situação, em que fui humilhado num sítio público, também revivi essa situação sob outra luz. Pus-me nessas situações e disse para mim mesmo – ‘podia antes ter-me comportado desta outra forma’.” (GD6). O *decentering* é, então, a capacidade de ver os pensamentos e sentimentos como temporários, passando a pessoa a focar-se em eventos objetivos ao invés de focar-se em reflexões do *self* que não são necessariamente verdadeiras (Fresco *et al.*, 2007). Um participante exprime este processo quando diz – “Para mim, isso foi o mais interessante, porque eu pensei que era aquilo que definia a depressão na minha vida [os acontecimentos difíceis que viveu]... Só que o que aconteceu é que, na verdade, eu passei pouquíssimo tempo naquela situação! E acabei por descobrir como, na verdade, era tão irrelevante tudo aquilo.” (GD6). Todos os participantes do GD (N=6) fizeram referência aos processos psicológicos da reestruturação cognitiva e da descentração, num total de cerca de 20 ocasiões distintas, ao longo das entrevistas.

Nos nossos dados, a referência à reestruturação cognitiva surge pela oportunidade de atribuir um sentido renovado à experiência, sob um novo prisma (“tudo caiu e passou a fazer um novo sentido, completamente nítido para mim! Absolutamente tudo!” – GD5); e pela capacidade de identificar as experiências de adversidade com um sentido ampliado de competência para lidar com elas, cultivando ativamente estados emocionais adaptativos (“eu agora sei que existem lugares que nos metem imenso medo, mas eu estou completamente consciente disso, agora! E compreendo como é possível treinar-me para lidar com isso! E vou dedicar as próximas duas semanas a treinar o amor e a bondade, e a

compaixão que eu sei que tenho em mim, e a construir e reforçar isso no meu coração.” – GD3; “antes havia uma espécie de um sentimento de que eu deveria tentar melhorar, era um sentimento profundo em que, mentalmente, eu sabia que devia tentar melhorar, pôr a minha casa em ordem, e isso tudo. Mas, lá no fundo, eu também tinha a sensação de que na verdade não deveria melhorar, que na verdade eu merecia ficar pior, e quem sabe até morrer. Sim... E agora já não sinto isso.” – GD6).

A Teoria Cognitivo-Comportamental (Beck *et al*, 1987) oferece um racional muito central para a compreensão do processo psicológico da reestruturação cognitiva em indivíduos com sintomas de depressão. Nestes indivíduos, a interpretação dos acontecimentos é distorcida de forma a enquadrar-se nos esquemas disfuncionais, levando a pessoa a interpretar erradamente as suas experiências. Assim, para inverter este padrão de processamento da informação, surge o recurso à reestruturação cognitiva, com a intenção de promover uma nova perspetiva sobre os acontecimentos e sobre as interpretações que os rodeiam (Angus, 2012). Ora, mais uma vez, também na experiência desencadeada pela *ayahuasca* se parecem pôr em marcha processos psicológicos com função equivalente. Um participante refere: “O que eu acho que aconteceu é que eu me envolvia num tipo de pensamento dualista à volta sempre das mesmas coisas, do tipo ‘estou preso neste trabalho nas finanças’, ou ‘sou incapaz de sentir felicidade’, que é um tipo de pensamento, assim dentro de uma caixa, do qual é muito difícil sair. E agora estou a ter uma perspetiva inteiramente nova, estou a ter a perspetiva de que não vivo nessa caixa, e que a realidade é uma coisa totalmente diferente.” (GD4). Ou seja, recuperamos um conjunto de referências que reportam, à semelhança deste exemplo, como a experiência com *ayahuasca* permitiu à pessoa identificar o padrão disfuncional de pensamento dicotómico negativo típico da depressão, e identificar alternativas a esse padrão.

Uma vez que a interpretação distorcida é, com frequência, a causa do agravamento da sintomatologia, a reestruturação cognitiva é essencial para o alívio dos sintomas da depressão, ao dotar o indivíduo de autocontrolo, autoconsciência e autoconhecimento. A presença deste processo psicológico de forma tão central, no conjunto dos dados do GD, enfatiza o papel da *ayahuasca* na promoção deste processo psicológico, tão central para o alívio da depressão.

### **Conexão**

A conexão, que diz respeito à capacidade de estar ligado ao *self* e ao meio, foi referida pela quase totalidade dos participantes do GD (N=5), num total de cerca de 12 ocasiões ao longo das entrevistas. Nos nossos dados, a presença deste processo psicológico manifesta-se através da possibilidade de se ligar a si mesmo (“Eu sinto como se tivesse recuperado um pouco do meu velho eu.” – GD1), e de essa ligação a si mesmo ser uma oportunidade para redução dos sintomas de depressão (“Eu queria mesmo

conectar-me outra vez comigo mesma, com quem eu era antes da depressão. Às tantas era por isso que a depressão estava a desenvolver-se – porque eu estava a perder uma parte de mim.” – GD4); e também pela consciência ampliada de que se é parte de um todo maior (“[A *ayahuasca*] devolveu-me a confiança de que eu sou parte de algo muito maior do que alguma vez achei fazer parte. Isto deu-me uma sensação mesmo boa, porque eu estava tão desconectado... Senti-me mesmo ligado à natureza.” – GD3)

Para S. Grof (1980) e para outros autores que têm estudado o efeito terapêutico de substâncias psicadélicas no tratamento da depressão (Watts *et al.*, 2017), a conexão define-se como a ligação ao *self*, ou como a experiência de «renascimento», que é um tipo de experiência que pode ser recuperada por ação do efeito (terapêutico) das substâncias psicadélicas, um grupo farmacológico de substâncias psicoativas no qual também a *ayahuasca* (devido à presença do DMT) se enquadra.

As abordagens à intervenção psicológica mais recentemente alinhadas com as tendências do renascimento do uso de psicadélicos para fins terapêuticos têm posto em evidência a importância deste processo psicológico. Yalom e Leszcz (2005) salientam a conexão ao *self* facilitada pela complementaridade entre a terapia de grupo e o recurso aos psicadélicos – duas componentes presentes na experiência com a *ayahuasca*, que é uma vivência de um psicadélico (o DMT) num contexto de grupo proporcionado pelo retiro. Assim, a conexão, para além de uma ligação ao *self*, é também potencialmente desencadeada pela ligação com os outros e com tudo o que rodeia o indivíduo que se submete à experiência.

Também as abordagens mais tradicionais da intervenção psicológica incluem referências à conexão. Para Freud (1966, *cit in* Carvalho & Assis, 2016) a depressão é alimentada pela dificuldade do indivíduo em lidar com as exigências que lhe são apresentadas pelo conflito entre o ego e o superego. Este conflito leva à ativação de mecanismos de defesa como a negação, a regressão, ou a racionalização, que desviam a atenção do *self*. Ora, a conexão ao *self* é o mecanismo que contraria estes processos desadaptativos, devolvendo ao sujeito uma visão mais clara de si e dos outros, contribuindo para a redução da sintomatologia.

## Conclusão

Apesar de este estudo ter sido bem-sucedido em reunir uma amostra de experiências muito ricas e pertinentes para os objetivos da investigação, não pode deixar de se atender ao facto de os resultados obtidos se reportarem a um reduzido número de participantes. Ainda assim, este estudo permite concluir que, na perceção dos participantes, a *ayahuasca* é uma mais-valia na diminuição da



sintomatologia depressiva e associada ao luto. Os benefícios reportados sob a forma do conjunto de processos psicológicos que foram identificados e, mais seletivamente, conceptualizados, pareceram dotar os participantes de competências para aceitar e, conseqüentemente, lidar de forma mais ajustada com as suas emoções, ações e reações, bem como com a sua sintomatologia.

Este estudo pretendeu contribuir para a compreensão de como é que os efeitos terapêuticos da *ayahuasca* se podem explicar à luz da aproximação desta experiência aos processos psicológicos de intervenção psicoterapêutica mais convencional. Fica evidente que, quando é dada às pessoas a oportunidade de partilhar como entendem que essa experiência lhes trouxe alívio para a sua sintomatologia, são espontaneamente evocados um grande número de processos psicológicos que são amplamente reconhecíveis à luz da literatura de intervenção psicológica que conceptualiza o processo terapêutico na depressão e no luto, tais como a Terapia Cognitivo-Comportamental ou a Terapia Psicodinâmica. Esses processos psicológicos apresentam, no caso destes dois grupos de sintomatologia, alguma proximidade – como no caso da evocação comum dos processos consciência de si e aceitação; mas também alguma especificidade – como no caso do desbloqueio emocional no caso do GL, e da reestruturação cognitiva e conexão no caso do GD. No entanto, a reduzida literatura disponível com enfoque na compreensão do potencial terapêutico da *ayahuasca* obrigou ao recurso a abordagens teóricas muito distintas, o que dificultou a integração coerente e rigorosa do discurso dos participantes à luz de um modelo teórico único.

Não podemos esquecer que as vivências que são reportadas nos nossos dados, e que são descritas da forma profunda e indiscutivelmente positiva que pode ser recuperada a partir do discurso direto dos participantes que procuramos respeitar nas nossas transcrições, dizem respeito a um contexto terapêutico constituído por elementos que ultrapassam amplamente o efeito farmacológico da bebida. Efetivamente, a combinação de elementos de cuidado, individual e de grupo, a duração e diversas etapas da experiência, assim como o respeito pela atmosfera cerimonial tradicional que é oferecida pelo TOWL, podem constituir-se como elementos cruciais para os benefícios que os participantes reportam, e que não estão garantidamente presentes em todos os contextos em que a *ayahuasca* é disponibilizada na atualidade.

Outra limitação a que devemos atender é que a partilha incluída neste estudo diz respeito a um momento muito próximo, contíguo até, à experiência. Fica, deste modo, de fora da nossa análise a compreensão do efeito do tempo sobre estas vivências, persistindo a dúvida sobre até que ponto esse efeito modificaria a compreensão que sobre elas procuramos apresentar, assim como sobre o lugar que ocupa nesse processo de consolidação dos benefícios, uma integração deliberada das experiências com *ayahuasca* num contexto terapêutico convencional posterior. Assim, é necessária investigação

qualitativa complementar que permita compreender como evolui o impacto da experiência sobre a sintomatologia após o regresso dos participantes aos seus contextos naturais de vida.

Mais investigação é necessária, também, no sentido de comprovar-se a extensão e os limites do potencial terapêutico da experiência com a *ayahuasca*, assim como de compreender o efeito das substâncias e das cerimónias nesses benefícios. Essa é uma busca essencial, atendendo ao facto de que estas vantagens, a comprovarem-se mais extensivamente, poderão ter impacto considerável no domínio da oferta terapêutica em saúde mental. Esse impacto resulta de uma mesma intervenção poder vir a oferecer, de forma combinada e de forma potencialmente muito rápida, um alívio mais eficiente do que aquele que é disponibilizado pelos modelos de intervenção psicoterapêutica atualmente em vigor.

## Referências

Aires, L. (2015). *Paradigma Qualitativo e Práticas de Investigação Educacional*. Lisboa: Universidade Aberta. Disponível em:

[https://repositorioaberto.uab.pt/bitstream/10400.2/2028/4/Paradigma\\_Qualitativo%20\(1%C2%AA%20edi%C3%A7%C3%A3o\\_atualizada\).pdf](https://repositorioaberto.uab.pt/bitstream/10400.2/2028/4/Paradigma_Qualitativo%20(1%C2%AA%20edi%C3%A7%C3%A3o_atualizada).pdf)

Angus, L. (2012). Toward an integrative understanding of narrative and emotion processes in emotion-focused therapy of depression: Implications for theory, research and practice. *Psychotherapy Research*, 22 (4), 367-380.

Barbosa, P. C. R., Giglio, J. S. & Dalgalarondo, P. (2005). Altered states of consciousness and short-term psychological after-effects induced by the first-time ritual use of ayahuasca in an urban context in Brazil. *Journal of Psychoactive Drugs*, 37 (2), 193-201.

Barbosa, P. C. R. *et al.* (2016). Psychological and neuropsychological assessment of regular hoasca users. *Compr. Psychiatry*, 71, 95–105. doi:10.1016/j.comppsy.2016.09.003

Barbosa, P. C. R. *et al.* (2012). Health status of ayahuasca users. *Drug Testing and Analysis*, 4 (7-8), 601-609.

Baumeister, D. *et al.* (2014). Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 4 (4), 156-169.

Beck, A. T. *et al.* (1987). *Cognitive Therapy of Depression*. Nova York: Guilford Press.

Boelen, P. A. *et al.* (2006). A cognitive-behavioral conceptualization of complicated grief. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 13 (2), 109.

Bonanno, G. A. *et al.* (2004). The importance of being flexible: The ability to both enhance and suppress emotional expression predicts long-term adjustment. *Psychological Science*, 15 (7), 482-487.

- Bouso, J. C. *et al.* (2015). Long-term use of psychedelic drugs is associated with differences in brain structure and personality in humans. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 4. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.01.008
- Bouso, J. *et al.* (2012). Personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological performance among ritual users of *ayahuasca*: A longitudinal study. *PLoS ONE*, 7 (8), 1-13. doi:10.1371/journal.pone.0042421
- Braun, V. & Clarke, V. (2006). Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology*, 3 (2), 77-101.
- Carr, A. & McNulty, M. (2016). Depression. In Carr, A. & McNulty, M. (Eds.) *The Handbook of Adult Clinical Psychology*. Londres: Routledge, 265-316.
- Carvalho, D. C. P. & Assis, M. D. F. P. (2016). A depressão na clínica psicanalítica: Ressonâncias da atualidade. *Perspectivas em Psicologia*, 20 (2), 153-171.
- Domínguez-Clavé, E. *et al.* (2016). *Ayahuasca*: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain Research Bulletin*, 126, 89-101.
- Eppich, W. J., Gormley, G. J. & Teunissen, P. W. (2019). In-depth interviews. In Nestel *et al.* (Eds.), *Healthcare Simulation Research: A Practical Guide*. Springer, 85-91.
- Faschingbauer, T. R., Zisook, S. & DeVaul, R., (1987). The Texas revised inventory of grief. In Zisook, S. (Ed.), *Biopsychosocial Aspects of Bereavement*. Nova York: American Psychiatric Press, 111–124.
- Fenigstein, A., Scheier, M. F. & Buss, A. H. (1975). Public and private *self*-consciousness: Assessment and theory. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 43 (4), 522.
- Fernandes, E. M. & Maia, A. (2001). Grounded theory. In Almeida, L. (Ed.), *Métodos e Técnicas de Avaliação: Contributos para a Prática e Investigação Psicológica*. Braga: Universidade do Minho, 49-76.
- Fernández, X. & Fábregas, J. (2014). Experience of treatment with ayahuasca for drug addiction in the Brazilian Amazon. In Labate, B. & Cavnar, C. (Eds.), *The Therapeutic Use of Ayahuasca*. Springer, 161-182. doi: 10.1007/978-3-642-40426-9
- Fresco, D. M. *et al.* (2007). Initial psychometric properties of the experiences questionnaire: validation of a *self*-report measure of decentering. *Behavior Therapy*, 38 (3), 234-246.
- Gattuso, J. J. *et al.* (2023). Default Mode Network modulation by psychedelics: A systematic review. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 26 (3), 155–188. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac074>
- Glaser, B. & Strauss, A. (2017). *Discovery of Grounded Theory: Strategies for Qualitative Research*. Londres: Routledge.
- Gillies, J. & Neimeyer, R. A. (2006). Loss, grief, and the search for significance: Toward a model of meaning reconstruction in bereavement. *Journal of Constructivist Psychology*, 19 (1), 31-65.
- González, D. *et al.* (2017). Potential use of ayahuasca in grief therapy. *OMEGA – Journal of Death and Dying*, 79 (3), 260-285. <https://doi.org/10.1177/0030222817710879>

- González, D., Aronovich, A. A. & Carvalho, M. (2021). The therapeutic use of *ayahuasca* in grief. In Labate, B. & Cavnar, C. (Eds), *Ayahuasca Healing and Science*. Springer, 209-226. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-55688-4\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-030-55688-4_12)
- González, D. et al. (2021). The Shipibo ceremonial use of ayahuasca to promote well-being: an observational study. *Frontiers in Pharmacology*, 1059. doi: 10.3389/fphar.2021.623923
- González, D. et al. (2020). Therapeutic potential of ayahuasca in grief: A prospective, observational study. *Psychopharmacology*, 237, 1171-1182.
- Grob, C. S. et al. (1996). Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. *J. Nervous Ment. Dis.* 184, 86–94. doi:10.1097/00005053-199602000-00004
- Grof, S. (1980). *LSD Psychotherapy*. Alameda: Hunter House.
- Halpern, J. H. et al. (2008). Evidence of health and safety in American members of a religion who use a hallucinogenic sacrament. *Med. Sci. Monit.*, 14, SR15–22. doi:10.1163/1877-5888\_rpp\_com\_025420
- Hamill, J. et al. (2019). Ayahuasca: psychological and physiologic effects, pharmacology and potential uses in addiction and mental illness. *Curr Neuropharmacol*, 17 (2), 108-128. doi:10.2174/1570159X16666180125095902
- Hayes, S. C. et al. (2006). Acceptance and commitment therapy: Model, processes and outcomes. *Behaviour Research and Therapy*, 44 (1), 1-25.
- Jiménez-Garrido, D. F. et al. (2020). Effects of ayahuasca on mental health and quality of life in naïve users: A longitudinal and cross-sectional study combination. *Sci. Rep.*, 10 (1). doi:10.1038/s41598-020-61169-x
- Kennedy-Moore, E. & Watson, J. C. (2001). How and when does emotional expression help? *Review of General Psychology*, 5 (3), 187-212 doi: 10.1037//1089-2680.5.3.187
- King, L. A. & Emmons, R. A. (1990). Conflict over emotional expression: psychological and physical correlates. *Journal of Personality and Social Psychology*, 58 (5), 864-877.
- Kjellgren, A., Eriksson, A. & Norlander, T. (2009). Experiences of encounters with ayahuasca – “the vine of the soul”. *Journal of Psychoactive Drugs*, 41 (4), 309-315.
- Labate, B. C. & Feeney, K. (2012). Ayahuasca and the process of regulation in Brazil and internationally: Implications and challenges. *International Journal of Drug Policy*, 23 (2), 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2011.06.006>
- Lawn, W. et al. (2017). Well-being, problematic alcohol consumption and acute subjective drug effects in past-year ayahuasca users: A large, international, self-selecting online survey. *Sci. Rep.*, 7, 15201. doi: 10.1038/s41598-017-14700-6
- McKenna, D. J. (2004). Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacology & Therapeutics*, 102, 111-129. doi: 10.1016/j.pharmthera.2004.03.002
- McKenna, D. J., Towers, G. N. & Abbott, F. (1984). Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and  $\beta$ -carboline constituents of ayahuasca. *Journal of Ethnopharmacology*, 10 (2), 195-223.

- Meister, R. *et al.* (2016) Comparative safety of pharmacologic treatments for persistent depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE*, 11 (5): e0153380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153380>
- Mendes, E. D., Viana, T. D. C. & Bara, O. (2014). Melancolia e depressão: um estudo psicanalítico. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 30, 423-431.
- Metzner, R. (Ed.) (2005). *Sacred Vine of Spirits: Ayahuasca*. Rochester: Park Street Press.
- Morin, A. (2011). *Self-awareness part 1: Definition, measures, effects, functions, and antecedents. Social and Personality Psychology Compass*, 5 (10), 807-823.
- Oña, G. *et al.* (2019). Ayahuasca and public health: health status, psychosocial well-being, lifestyle, and coping strategies in a large sample of ritual ayahuasca users. *Journal of Psychoactive Drugs*, 51 (2), 135-145.
- Osório, F. L. *et al.* (2015). Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 37, 13-20.
- Palhano-Fontes, F. *et al.* (2019). Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*, 49 (4), 655-663.
- Palhano-Fontes, F. *et al.* (2015). The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network. *PLoS One*, 10 (2): e011814
- Palhano-Fontes, F. *et al.* (2014). The Therapeutic potentials of ayahuasca in the treatment of depression. In Labate, B. (Ed.), *The Therapeutic Effects of Ayahuasca*. Springer, 23-40.
- Pharo, L. (2011). A methodology for a deconstruction and reconstruction of the concepts “shaman” and “shamanism”. *Numen*, 58 (1), 6-70. doi: [10.1163/156852711X540087](https://doi.org/10.1163/156852711X540087)
- Powell, V. B. *et al.* (2008). Terapia cognitivo-comportamental da depressão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 30 (2), 73-80. <https://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462008000600004>
- Prigerson, H. G. & Maciejewski, P. K. (2008). Grief and acceptance as opposite sides of the same coin: setting a research agenda to study peaceful acceptance of loss. *The British Journal of Psychiatry*, 193 (6), 435-437.
- Riba, J. & Barbanoj, M. J. (2005). Bringing ayahuasca to the clinical research laboratory. *Journal of Psychoactive Drugs*, 37 (2), 219-230.
- Riba, J. *et al.* (2003). Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306 (1), 73-83.
- Riba, J. *et al.* (2001). Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 154, 85-95.
- Sanches, R. F. *et al.* (2016). Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a SPECT study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36 (1), 77-81.
- Santos, R. G. (2013). Safety and side effects of ayahuasca in humans – An overview focusing on developmental toxicology. *Journal of Psychoactive Drugs*, 45 (1), 68-78.

- Santos, R. G. (2011). *Ayahuasca: Physiological and Subjective Effects, Comparison with D-Amphetamine, and Repeated Dose Assessment*. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona.
- Santos, R. G., Bouso, J. C. & Hallak, J. E. C. (2017). Ayahuasca: What mental health professionals need to know. *The Hillside Journal of Clinical Psychiatry*, 44(4), 103-9. doi: [10.1590/0101-60830000000130](https://doi.org/10.1590/0101-60830000000130)
- Santos, R. G. et al. (2007). Effects of ayahuasca on psychometric measures of anxiety, panic-like and hopelessness in Santo Daime members. *Journal of Ethnopharmacology*, 112 (3), 507-513.
- Santos, R. G. et al. (2012). Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses. *Psychopharmacology*, 219, 1039-1053.
- Schultes, R.E. & Hofmann, A. (1992). *Plants of the Gods: Their Sacred, Healing and Hallucinogenic Powers*. Rochester: Healing Arts Press.
- Shedler, J. (2010). The efficacy of psychodynamic psychotherapy. *American Psychologist*, 65 (2), 98-109.
- Smith, J. A. (2011). Evaluating the contribution of interpretative phenomenological analysis. *Health Psychology Review*, 5 (1), 9-27.
- Tupper, K. W. (2008). The globalization of ayahuasca: harm reduction or benefit maximization? *International Journal of Drug Policy*, 19 (4), 297-303. doi:[10.1016/j.drugpo.2006.11.001](https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2006.11.001)
- Watts, R. et al. (2017). Patients' accounts of increased "connectedness" and "acceptance" after psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of Humanistic Psychology*, 57 (5), 520-564.
- Worden, J. (2009). Understanding the modern process. In Worden, J. (Ed.), *Grief Counseling and Grief Therapy: A Handbook for the Mental Health Practitioner*. Springer, 37-56.
- Yalom, I. D. & Leszcz, M. (2005). *The Theory and Practice of Group Psychotherapy* (5ª edição). Cambridge: Basic Books.



***Canabinoides: uma nova realidade  
terapêutica, mas ainda com muita  
controvérsia***



**Ricardo Dinis-Oliveira**

**Cristina Aguiar**

## Introdução

Nas últimas décadas, os canabinoides têm sido alvo de discussão sobre das suas propriedades tanto terapêuticas como recreativas. Evidências da utilização da canábida em variadas populações no tratamento de malária, dor e dismenorreia remontam a 2700 a.C. (Notcutt, 2016; Robson, 2014). Apesar de classicamente a planta ser mencionada como *cannabis sativa*, o género é poliespecífico, incluindo as subespécies *sativa*, *indica* e *ruderalis*, com diferentes morfologias e quimiotipos. No entanto, foi só após a descoberta, em 1964, da estrutura química do principal composto psicoativo, o delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) (Gaoni & Mechoulam, 1964), que surgiram grandes investigações nesta área, conduzindo à descoberta do sistema endocanabinoide e à descrição de mais de 100 fitocannabinoides (também designados de canabinoides exógenos), entre os mais de 600 compostos já documentados na planta (Grotenhermen & Muller-Vahl, 2012). Entre os fitocannabinoides destacam-se o composto psicoativo  $\Delta^9$ -THC, que está naturalmente presente na forma de ácido  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinólico ( $\Delta^9$ -THCA) e em maiores concentrações nas flores da planta, numa resina produzida pelos tricomas, e o canabidiol (CBD) que é o maior composto não-psychoativo (Dinis-Oliveira, 2019; 2016; Alexander, 2016). Os canabinoides endógenos (e.g., anandamida e o 2-araquidilglicerol) (Howard *et al.*, 2013) e os canabinoides sintéticos (com exceção do  $\Delta^9$ -THC sintético [dronabinol] e do canabinoide sintético nabilona, os quais estão já licenciados para aplicações terapêuticas) estão fora do âmbito deste capítulo. Na verdade, os canabinoides sintéticos são tipicamente incluídos no grupo das Novas Substâncias Psicoativas (NSP) utilizadas para fins recreativos ilícitos (Seely *et al.*, 2012).

Os recetores do sistema endocanabinoide estão localizados maioritariamente na membrana celular, acoplados à proteína G; o subtipo CB<sub>1</sub> está maioritariamente expresso no sistema nervoso central e produz efeitos psicoativos com a ligação do  $\Delta^9$ -THC, enquanto o subtipo CB<sub>2</sub> está localizado sobretudo periféricamente em tecidos do sistema imunitário, como leucócitos, baço e mastócitos (Alves *et al.*, 2020).

O objetivo deste capítulo é rever as aplicações terapêuticas já comprovadas e outras mais ou menos promissoras para patologias para as quais a terapêutica existente não oferece uma resposta adequada. Em particular, os canabinoides estão já licenciados em alguns países como terapêutica para náuseas e vômitos associados a quimioterapia e radioterapia, na anorexia associada à síndrome de imunodeficiência humana, dor neuropática e espasticidade na esclerose múltipla e epilepsia pediátrica, embora apenas nas formas refratárias à terapêutica convencional. Mas vários outros estudos têm avaliado a potencial utilização destes fármacos como analgésicos, ansiolíticos, neuroprotetores, imunomoduladores, anti-tumorais, no tratamento da doença de Alzheimer e da



desordem do uso de substâncias psicoativas, entre outras. A verdade é que com o conhecimento do sistema endocanabinoide, abriu-se um novo mundo de opções terapêuticas, as quais são de seguida discutidas de forma resumida.

## Aprovação para comercialização e enquadramento legal

Nos últimos anos, tem-se observado um crescimento exponencial do interesse no uso de canabinoides como opção terapêutica em algumas doenças, com consequente aumento do investimento em ensaios clínicos e outros estudos. Desta investigação resultou, em vários países, a autorização para a utilização terapêutica dos canabinoides, sobretudo quando as opções convencionais são ineficazes (Bajtel *et al.*, 2022; Notcutt, 2015; Romero-Sandoval *et al.*, 2015; Giacoppo *et al.*, 2014; Gloss and Vickrey, 2014; Pertwee, 2012). Apesar da heterogeneidade jurisdicional à escala mundial, estão já aprovados para comercialização: i) o dronabinol (Reduvo® e o Marinol® em cápsulas moles e Syndros® em solução oral), que é a verdadeira forma sintética do  $\Delta^9$ -THC licenciada para o tratamento de náuseas e vômitos associados a quimioterapia e como estimulante do apetite na anorexia associada à síndrome de imunodeficiência adquirida humana; ii) a nabilona (Cesamet® em cápsulas duras), que é um canabinoide sintético disponível em mistura racémica e mais potente que o dronabinol, e está licenciado para o tratamento de náuseas e vômitos associados a quimioterapia e como adjuvante analgésico na dor neuropática; iii) o nabiximols (Sativex® em solução para a pulverização oral), que é constituído por extratos padronizados da planta *cannabis* contendo aproximadamente 1:1 (27 mg: 25mg/mL) de  $\Delta^9$ -THC e canabidiol e está licenciado para o tratamento, em adultos, da espasticidade muscular e dor neuropática na esclerose múltipla; e iv) o canabidiol (Epidolex® em solução oral) para o tratamento da epilepsia refratária em crianças. A título de sistematização, em Portugal está também autorizada a comercialização do Tilray Flor Seca  $\Delta^9$ -THC 18®, substância de origem vegetal para inalação por vaporização. Este último é o primeiro da categoria das substâncias e preparações à base da planta de *cannabis* alvo de autorização de colocação no mercado (ACM), sendo que cada saco é constituído por flores secas de plantas fêmea de *cannabis sativa L.* e contém 18% de  $\Delta^9$ -THC e concentrações inferiores a 1% de canabidiol. Por outro lado, o Sativex® é um “medicamento à base da planta da *cannabis*” aprovado em 2012 no âmbito da autorização de introdução no mercado (AIM) previsto no estatuto do medicamento, estando suportado por ensaios clínicos que comprovam a sua eficácia e uma relação risco/benefício positiva para o tratamento da espasticidade e dor neuropática com esclerose múltipla.

De referir também que o rimonabanto (Acomplia®, Zumulti®), um antagonista seletivo para os recetores CB<sub>1</sub>, foi anteriormente aprovado para utilização no tratamento da obesidade. Alguns estudos

evidenciavam também utilidade na desabitação tabágica, no entanto o risco associado de aumento de ideação suicida e depressão impediu a sua utilização na prática clínica (Alexander, 2016; Dinis-Oliveira, 2014).

Portugal tem, desde 2014, empresas autorizadas pelo Infarmed dedicadas à plantação da canábica para fins medicinais, e o licenciamento é já uma realidade em franca expansão. A Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, estabeleceu o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da *cannabis* para fins medicinais, nomeadamente a sua prescrição e a sua dispensa em farmácia, tendo o Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, procedido à sua regulamentação, apenas quando as terapêuticas convencionais não resultem nos efeitos desejados, “nomeadamente a sua prescrição e a sua dispensa em farmácia”.

## Canabinoides e aplicações terapêuticas

Nos subtópicos seguintes resumem-se algumas das mais estudadas aplicações terapêuticas dos canabinoides e da canábica. Para além destas, existem várias doenças em que o uso de canabinoides tem sido explorado, como por exemplo na inibição da replicação do vírus SARS-CoV-2 (Nguyen *et al.*, 2022). No entanto, a discussão dessas múltiplas oportunidades resultaria na perda de objetividade e pragmatismo deste capítulo, para um assunto já de si muito complexo e enovado pela multiplicidade de estudos, que, apesar da pouca robustez, advogam conclusões muito alargadas e com translação clínica.

### Analgésicos

A canábica tem sido usada no alívio da dor há já alguns séculos, mas só mais recentemente é que os mecanismos subjacentes começaram a ser descritos (Chiou, Hu & Ho, 2013). A dor crónica é muito difícil de tratar, com grande impacto na qualidade de vida do doente e envolve grandes custos (Reynolds & Osborn, 2013). O  $\Delta^9$ -THC, os seus análogos sintéticos e os endocanabinoides aliviam eficazmente a dor em modelos pré-clínicos de dor inflamatória e neuropática, crónica e aguda (Alexander, 2016). Os efeitos analgésicos dos canabinoides são sobretudo mediados centralmente pelos recetores CB<sub>1</sub> e periféricamente pelos recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> (Chiou, Hu & Ho, 2013). Evidências sugerem que aumentar a quantidade de canabinoides endógenos 2-araquidonilglicerol e anandamida, por exemplo com inibidores da monoacilglicerol lipase e da hidrolase das amidas dos ácidos gordos, podem exibir atividade analgésica e anti-inflamatória, por exemplo no tratamento da enxaqueca e dor osteoarticular (Della Pietra, Savinainen & Giniatullin, 2022; Sun *et al.*, 2019; Botteman, Muccioli &

Alhouayek, 2018; Alexander, 2016). Foi também demonstrado em ratos que os inibidores da FAAH revertem a hipermotilidade e a dor visceral na síndrome do cólon irritável (Malik, Baik & Schey, 2015). Também o canabidiol, administrado sistemicamente, tem aplicação no tratamento da dor crónica com risco muito baixo de desenvolvimento de tolerância, uma vez que a sua atividade não está mediada pela ligação aos recetores canabinoides (i.e., afinidade cerca de 100 vezes inferior ao  $\Delta^9$ -THC), mas sim através de outros recetores, como os recetores serotoninérgicos (sobretudo 5-HT<sub>1A</sub>) e o recetor de potencial transitório V1 (TRPV1) (Franzen *et al.*, 2023; Campos *et al.*, 2012). Outros estudos sugerem um efeito positivo da canábis na fibromialgia, nomeadamente melhoria significativa do bem-estar, dor, trabalho e fadiga (Berger *et al.*, 2020; Chaves, Bittencourt and Pelegrini, 2020). Estudos em doentes com dor na sequência de neoplasias mostraram que 10 mg de  $\Delta^9$ -THC tem um efeito analgésico moderado, sem grandes efeitos psicoativos (Kramer, 2015). Poderão ainda haver efeitos sinérgicos entre os canabinoides e os opioides, facto que permite, por exemplo, reduzir a dose de opioides e, como tal, o risco fatal de depressão respiratória (Villanueva *et al.*, 2022; Fine and Rosenfeld, 2014).

### **Ansiolíticos**

A ansiedade é uma doença complexa, em que há muitas alterações neurobiológicas nas suas diferentes formas e que respondem apenas parcialmente à terapêutica utilizada (Tambaro and Bortolato, 2012). A utilização recreativa de canabinoides muitas vezes tem o objetivo de reduzir os níveis de *stress*. De facto, dados epidemiológicos, pré-clínicos e clínicos sugerem um papel central da canábis e sistema endocanabinoide na fisiopatologia da doença, como redução de níveis de anandamida no SNC (Tambaro & Bortolato, 2012). A administração aguda de inibidores da FAAH reduziu eficazmente sintomas de ansiedade em modelos pré-clínicos, e esse efeito parece ser mediado unicamente pelo recetor CB<sub>1</sub> (Alexander, 2016). Agonistas dos recetores CB<sub>1</sub>, como o  $\Delta^9$ -THC e a anandamida, têm efeito bifásico: em doses baixas são ansiolíticos, mas em doses altas são ineficazes ou mesmo ansiogénicos, diferenciando-os assim do canabidiol (Blessing *et al.*, 2015). Em vários ensaios clínicos, o canabidiol reduziu eficazmente a ansiedade (aguda; com uma dosagem entre 300 e 600 mg) em doenças como a Síndrome de Stress Pós-Traumático, fobia social e Perturbação Obsessiva Compulsiva (Blessing *et al.*, 2015).

### **Antiepiléticos**

Um indivíduo normal sem fatores de risco tem uma probabilidade de desenvolver epilepsia de 1.3 a 4% e 1/3 desses doentes serão resistentes à terapêutica (Gloss & Vickrey, 2014). Evidências clínicas sugerem que a canábis pode ter efeitos anticonvulsivos (por ação nos recetores CB<sub>1</sub> em baixas doses)

ou pró-convulsivos (por ação no recetor vaniloide tipo 1 em altas dosagens), sendo a sua utilização contraindicada em adultos (Rosenberg *et al.*, 2015). Por outro lado, algumas jurisdições aprovaram já o canabidiol para o tratamento das síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, formas de epilepsia (sobretudo infantis) graves e resistentes ao tratamento, com deterioração cognitiva e motora. Os mecanismos de ação inerentes às propriedades terapêuticas do canabidiol na epilepsia são ainda muito desconhecidos, mas certamente independentes do sistema canabinoide, uma vez que este fitocanabinoide possui muito baixa afinidade para os recetores endógenos dos canabinoides (Leo, Russo & Elia, 2016). Estudos recentes indicam que o efeito poderá estar relacionado com (i) diminuição do influxo extracelular de cálcio através de uma dessensibilização dos canais do TRPV1, reduzindo, conseqüentemente, a hiperatividade neuronal; (ii) redução da hiperexcitabilidade neuronal no tecido epilético como antagonista do GPR55 (i.e., recetor de canabinoides acoplado a proteínas G), inibindo a libertação de cálcio intracelular; (iii) depressão da excitabilidade neuronal, reduzindo a absorção de adenosina e aumentando a concentração de adenosina extracelular, bloqueando o transporte equilibrado de nucleosídeos ENT1; e (iv) bloqueio de canais de sódio dependentes da voltagem. Estudos *in vivo* e *in vitro* mostram que o canabidiol reduz a frequência de convulsões tão eficazmente como a terapêutica convencional, mas com um perfil de efeitos adversos mais favorável (Leo, Russo & Elia, 2016). Muitos doentes acreditam que a Cannabis é uma terapêutica antiepilética eficaz e 84% de pais de crianças com epilepsia refratária tratadas com Cannabis (onde é legal) indicam melhoria da sintomatologia (Detyniecki & Hirsch, 2015). No entanto, existe ainda necessidade de evidência clínica em relação à dosagem ótima, à eficácia e ao perfil de segurança do uso crónico do canabidiol, justificando a relutância dos médicos em relação ao seu uso.

### **Esclerose múltipla**

A esclerose múltipla é uma doença crónica, autoimune e desmielinizante do sistema nervoso central, na qual o sistema endocanabinoide parece ter um papel importante no controlo da neuroinflamação, da espasticidade e da dor neuropática associada (Katchan, David & Shoenfeld, 2016). Tanto o dronabinol, como a nabilona e o nabiximols são eficazes no alívio sintomático dos espasmos a longo prazo, sendo o nabiximols preferido, dado contrabalançar os efeitos adversos do  $\Delta^9$ -THC com o canabidiol (Urits *et al.*, 2019; Notcutt, 2015). O uso de nabiximols proporcionou ainda a melhoria de outros sintomas como dor neuropática, disfunção vesical, fadiga, distúrbios do sono e disestesias (Notcutt, 2015). Em ensaios clínicos randomizados, alguns pacientes que receberam nabiximols (para além do tratamento existente) relataram menos espasticidade muscular e dores em comparação com os doentes prescritos com o placebo (Filippini *et al.*, 2022). Alguns estudos sugerem que é o mecanismo de imunossupressão a principal via de proteção mais dominante na esclerose múltipla,

sobretudo por diminuição das células exterminadoras naturais ou células NK (do inglês *Natural Killer Cell*) (Nouh, Kamal & Abdelnaser, 2023).

### **Outras doenças neurológicas**

O sistema endocanabinoide está envolvido em mecanismos fisiopatológicos (e.g., neuroinflamação, stress oxidativo, excitotoxicidade) de doenças neurológicas, neurodegenerativas, vasculares e do movimento (Giacoppo *et al.*, 2014). O canabidiol, por ativação de recetores 5-HT<sub>1A</sub>, tem, em modelos animais de doença cerebral isquémica, um papel neuroprotetor (Ibeas Bih *et al.*, 2015). Na doença de Huntington, onde existe uma perda progressiva de recetores CB<sub>1</sub> no núcleo estriado, foi demonstrado em modelos animais que o uso de agonistas destes recetores e inibidores da recaptção de anandamida aliviam a hipercinésia (Kluger *et al.*, 2015). Outros estudos sugerem que a ativação de recetores CB<sub>2</sub> das células de microglia também tem um papel neuroprotetor nesta doença (Alexander, 2016). Os canabinoides estão também a ser investigados para o tratamento da demência de Alzheimer, enquanto condição crónica que afeta principalmente idosos, e é caracterizada por um declínio progressivo nas habilidades cognitivas e funcionais. No entanto, os dados mais recentes, apesar de não excluírem a possibilidade de os canabinoides terem efeitos positivos, estes a existirem parecem ser muito reduzidos para se traduzirem em relevância clínica (Bosnjak Kuharic *et al.*, 2021). Na esclerose lateral amiotrófica (i.e., uma das mais comuns doenças degenerativas dos neurónios motores), o nabiximols foi eficaz em retardar a progressão da doença nas fases iniciais em modelos animais, podendo ser um importante adjuvante à terapêutica atual (Giacoppo *et al.*, 2014). Num ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em 27 doentes com esclerose lateral amiotrófica, 5 mg de  $\Delta^9$ -THC duas vezes por dia não melhorou a intensidade das câibras (Weber, Goldman & Truniger, 2010).

A utilização dos canabinoides revela alguns resultados promissores na perturbação do espectro do autismo e na perturbação de hiperatividade e défice de atenção, mas a sua utilização é por agora desaconselhável por inconsistência dos estudos disponíveis (Efron & Taylor, 2023; Francisco *et al.*, 2023). A perturbação de stress pós-traumático (PTSD) é frequentemente acompanhada por distúrbios do sono na forma de insónia e pesadelos frequentes. Alguns estudos sugerem que o  $\Delta^9$ -THC e a nabilona aumentam a duração do sono e reduzem a frequência e intensidade dos pesadelos (Fraser, 2009; Jetly *et al.*, 2015).

### **Antineoplásicos**

Os canabinoides têm a capacidade de interferir seletivamente em vias apoptóticas, na neovascularização, na migração, adesão, invasão e metastização (Massi *et al.*, 2013). Existe hoje

grande evidência pré-clínica de inibição, por canabinoides, do crescimento, *in vitro* e *in vivo*, de gliomas, neoplasias do pulmão, melanomas, leucemias/ linfomas, epitelomas da tiroide, e apenas *in vitro* de neuroblastomas, neoplasias da próstata, útero, ovário e bexiga (Kaur & Javid, 2023; Javid *et al.*, 2016). Contudo, os canabinoides podem também ter propriedades pró-neoplásicas, dependendo do tipo de agonista, células-alvo, via de administração, dose e duração do tratamento (Chakravarti, Ravi & Ganju, 2014). Num estudo experimental, foi demonstrado que doentes com glioblastoma refratário à temozolamida (terapêutica *standard*) responderam a  $\Delta^9$ -THC induzido intracranialmente (Velasco *et al.*, 2016). Foi demonstrado também um efeito antineoplásico sinérgico na combinação de  $\Delta^9$ -THC, canabidiol e temozolamida nesses doentes (Velasco *et al.*, 2016). Também estão a ser realizados ensaios clínicos com uso de dexamabinol (agonista dos recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>) no tratamento de tumores cerebrais e tumores sólidos avançados (Velasco *et al.*, 2016). Apesar de as evidências pré-clínicas serem a favor de um efeito antineoplásico dos canabinoides, há ainda evidência clínica muito reduzida que o corrobore. Na verdade, uma revisão incidindo sobre a utilização clínica dos canabinoides no cancro sugere que a maioria dos relatos de casos publicados fornecem dados insuficientes para apoiar a alegação da canábis como agente anticancerígeno e, como tal, não deve ser usada em substituição dos tratamentos tradicionais baseados em evidências. Não existem por isso dados sólidos de ensaios clínicos para confirmar os estudos pré-clínicos que sugerem que os canabinoides podem ter um benefício anticancerígeno (Guggisberg *et al.*, 2022). No entanto, dado o mau prognóstico relacionado com o cancro, o elevado número de resistências às terapêuticas atuais, a possibilidade de conjugar com outros agentes citostáticos e o bom perfil de tolerância dos canabinoides, a investigação nesta área torna-se muito promissora.

### **Náuseas e vômitos**

A quimioterapia apresenta efeitos adversos, como náuseas e vômitos, com conseqüente menor tolerância da medicação. Entre as primeiras aplicações terapêuticas reconhecidas dos canabinoides foi exatamente no tratamento dos vômitos e náuseas associados à quimioterapia e os resultados clínicos parecem evidentes (Sukpiriyagul *et al.*, 2023; Stith *et al.*, 2022). Um estudo clínico recente, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo mostrou que um extrato contendo canabidiol e  $\Delta^9$ -THC foi eficaz na redução destes sintomas em doentes com cancro ginecológico tratado com elevadas doses de quimioterapia (Sukpiriyagul *et al.*, 2023) ou outras formas de cancro (Serafimovska *et al.*, 2020). O mecanismo de ação parece estar relacionado com a capacidade dos canabinoides se ligarem aos recetores dos canabinoides, mas também outros, nomeadamente serotoninérgicos, como é o caso do canabidiol (Rock & Parker, 2016).

## Efeitos adversos: breve resumo

Independentemente das múltiplas atividades terapêuticas com maior ou menor evidência científica e clínica, dada a extensa distribuição dos seus recetores a nível biológico, os canabinoides poderão provocar diversas reações adversas, em particular dissociação cognitiva, tonturas, desmaios, fadiga, alterações da memória, cefaleias, abuso, ataques de pânico, sintomas psicóticos semelhantes à esquizofrenia, desorientação, falta de equilíbrio e tempos de reação mais lentos com impacto ao nível da condução rodoviária, alucinações, xerostomia, euforia, sedação, tolerância, dependência e síndrome de abstinência, limitando a sua utilização na prática clínica; dado que o  $\Delta^9$ -THC é muito lipófilo, este cruza facilmente a barreira placentária, estando por isso também implicado no atraso no crescimento intrauterino, prematuridade e baixo peso à nascença (Grant *et al.*, 2018; Lucas, Galettis and Schneider, 2018; Curran *et al.*, 2016; Sachs, McGlade and Yurgelun-Todd, 2015; Volkow *et al.*, 2014). Todavia, estes efeitos adversos não parecem ter grande expressão sobretudo quando são utilizados em contexto de terapêutica com monitorização clínica, onde se tornam muito menos evidentes em comparação aos riscos associados ao consumo recreativo. Por outro lado, os efeitos adversos em contexto de terapêutica são mais problemáticos, estando até contraindicados os canabinoides, em casos em que já existam antecedentes (e.g., esquizofrenia) ou outros fatores predisponentes (Badowski & Yanful, 2018). Fumar cânabis está naturalmente associado a um perfil diferente de reações adversas, nomeadamente respiratórias, como o cancro do pulmão, tosse, dispneia e bronquite crónica (Callaghan, Allebeck & Sidorchuk, 2013).

## Considerações finais e perspetivas futuras

Atualmente, os derivados da planta *Cannabis sativa* estão entre as substâncias psicoativas mais consumidas do planeta, sendo ilícito esse consumo na maioria das jurisdições. No entanto, desde o século XIX que lhes são atribuídas propriedades terapêuticas. A investigação sobre os principais canabinoides, nomeadamente o  $\Delta^9$ -THC e o canabidiol, mas também o conhecimento sobre o sistema endocanabinoide endógeno reforça a possibilidade de uso terapêutico em algumas patologias e indica que a ausência de canabinoides endógenos poderá estar implicada na fisiopatologia de algumas doenças altamente prevalentes.

A cânabis, nomeadamente o  $\Delta^9$ -THC, constitui a substância psicoativa ilícita mais consumida no mundo, tornando-se uma desvantagem e desmotivação à sua legalização e à utilização de fármacos que atuam no sistema endocanabinoide. Mas é já uma evidência que os canabinoides têm grande aplicabilidade clínica em diversas patologias com comprovada eficácia e segurança. Nas patologias em

que ainda não existe evidência clínica suficiente, devem ser promovidos mais estudos para melhor clarificar o papel dos canabinoides, sobretudo no que se refere a ajustes nas suas doses e concentrações de substâncias ativas. Apesar de serem necessários mais estudos, verdade incontornável para um qualquer outro fármaco já em rotina de comercialização, a natureza ensinanos!... se não fossem importantes, para que é que teríamos uma distribuição ubíqua dos recetores endógenos para os canabinoides, nomeadamente em neurónios (recetores CB<sub>1</sub>) e em várias células do sistema imunológico (recetores CB<sub>2</sub>)? Mais ainda, a experiência da utilização terapêutica da planta *cannabis sativa* está documentada desde há milhares de anos com referências nos registos da primeira Farmacopeia Chinesa (Touw, 1981). Por exemplo, alguns estudos têm demonstrado utilidade do dronabinol no tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). Os resultados demonstraram que o índice de apneia/hipopneia (uma forma de medir os sintomas da apneia do sono) do grupo que toma 10 mg por dia diminuiu significativamente em comparação com aqueles que receberam o placebo (Carley *et al.*, 2018). É ainda particularmente promissor o uso de canabinoides no tratamento da acne, psoríase, prurido, Parkinson, Alzheimer, na fibromialgia, o síndrome de Gilles de la Tourette e também em algumas doenças oncológicas como anticancerígenos, sobretudo nas formas refratárias à terapêutica convencional (Anis *et al.*, 2023; Bilbao and Spanagel, 2022; Martinelli *et al.*, 2022; Mastinu *et al.*, 2018; Mucke *et al.*, 2018; Rong *et al.*, 2017; Solimini *et al.*, 2017; Birdsall, Birdsall & Tims, 2016).

Mas, como já anteriormente escrito, não se pode «vender a ideia» de que a canábis é o elixir da vida eterna ou a cura para todos os males (Dinis-Oliveira, 2019), porque isso certamente não o será, mesmo que muitos a queiram vincular a todas e a mais algumas aplicações terapêuticas como se tratasse de uma *Caixa de Pandora* (Lucas, Galettis & Schneider, 2018; Solymosi & Kofalvi, 2017). É dever dos cientistas promover uma cultura de integridade e boa conduta científica para não se criar mais confusão entre os decisores científicos, clínicos e até políticos na hora de legislar matérias sensíveis, como é o caso da utilização de substâncias psicoativas.

Por fim, apesar de fora do âmbito deste capítulo, importa alertar para a diferença que existe entre a utilização da canábis medicinal como produto de composição complexa e variável e os fitocannabinoides puros. Alguns autores sugerem que a planta é mais eficaz (devido ao designado *entourage effect*) do que os canabinoides isoladamente, por exemplo resultante do efeito sinérgico com os terpenos (Ferber *et al.*, 2020). Por isso, para além dos fitocannabinoides, vários estudos têm explorado o interesse farmacológico de outros compostos da planta, nomeadamente dos terpenos  $\alpha$ -limoneno,  $\beta$ -mirceno,  $\gamma$ -terpinoleno, entre outros. Importa ainda salientar que dada a fragmentação da literatura em matéria do uso de canabinoides para fins terapêuticos, faz mais sentido dar-se mais



relevância e valorização aos resultados provenientes de estudos de revisão sistemática e de estudos que envolvam ensaios clínicos randomizados controlados.

## Referências

- Alexander, S. P. (2016). Therapeutic potential of cannabis-related drugs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 64, 157-166.
- Alves, P. et al. (2020). Cannabis sativa: Much more beyond  $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Res*, 157, 104822. doi: [10.1016/j.phrs.2020.104822](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104822)
- Anis, S. et al. (2023). Licensed medical cannabis use in Gilles de la Tourette syndrome: A retrospective long-term follow-up. *Cannabis Cannabinoid Res*, <https://doi.org/10.1089/can.2022.0281>
- Badowski, M. E. & Yanful, P. K. (2018). Dronabinol oral solution in the management of anorexia and weight loss in AIDS and cancer. *Ther Clin Risk Manag*, 14, 643-651.
- Bajtel, Á. et al. (2022). The safety of dronabinol and nabilone: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmaceuticals (Basel)*, 15 (1), 100. <https://doi.org/10.3390/ph15010100>
- Berger, A. A. (2020). Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 34, 617-631.
- Bilbao, A. & Spanagel, R. (2022). Medical cannabinoids: A pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Med*, 20, 259.
- Birdsall, S.M., Birdsall, T.C. & Tims, L. A. (2016). The use of medical marijuana in cancer. *Curr Oncol Rep*, 18 (7), 40.
- Blessing, E. M. (2015). Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics: the Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12, 825-836.
- Bosnjak Kuharic, D. (2021). Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 9 (9). doi: [10.1002/14651858.CD012820.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012820.pub2)
- Bottemanne, P., Muccioli, G. G. & Alhouayek, M. (2018). N-acylethanolamine hydrolyzing acid amidase inhibition: tools and potential therapeutic opportunities. *Drug Discov Today*, 23, 1520-1529.
- Callaghan, R. C., Allebeck, P. & Sidorchuk, A. (2013). Marijuana use and risk of lung cancer: A 40-year cohort study. *Cancer Causes Control*, 24, 1811-1820.
- Campos, A. C. et al. (2012). Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 367, 3364-3378.
- Carley, D. W. et al. (2018). Pharmacotherapy of apnea by cannabimimetic enhancement, the PACE clinical trial: Effects of dronabinol in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 41 (1). doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx184>
- Chakravarti, B., Ravi, J. & Ganju, R. K. (2014). Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: Current status and future implications. *Oncotarget*, 5, 5852-5872.

- Chaves, C, Bittencourt, P. C. T. & Pelegrini, A. (2020). Ingestion of a THC-rich cannabis oil in people with fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain Med*, 21, 2212-2218.
- Chiou, L. C., Hu, S. S. & Ho, Y. C. (2013). Targeting the cannabinoid system for pain relief? *Acta Anaesthesiologica Taiwanica: Official Journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists*, 51, 161-170.
- Curran, H. V. *et al.* (2016). Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nat Rev Neurosci*, 17, 293-306.
- Della Pietra, A., Savinainen, J. & Giniatullin, R. (2022). Inhibiting endocannabinoid hydrolysis as emerging analgesic strategy targeting a spectrum of ion channels implicated in migraine pain. *Int J Mol Sci*, 23 (8), 4407. doi: 10.3390/ijms23084407
- Detyniecki, K. & Hirsch, L. (2015). Marijuana use in epilepsy: The myth and the reality. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15 (10), 65. doi:10.1007/s11910-015-0586-5
- Dinis-Oliveira, R. J. (2019). The clinical toxicology perspective on the therapeutic use of cannabis and cannabinoids. *Acta Medica Portuguesa*, 32, 87-90.
- Dinis-Oliveira, R. J. (2016). Metabolomics of delta9-tetrahydrocannabinol: Implications in toxicity. *Drug Metabolism Reviews*, 48, 80-87.
- Dinis-Oliveira, R. J. (2014). Licit and illicit uses of medicines. *Acta Medica Portuguesa*, 27, 755-766.
- Dinis-Oliveira, R. J. & Carvalho, F. (2016). Farmacodinâmica das drogas e do álcool. In Fardilha, M. & Soares, A. (Eds.), *Sexo, Drogas e Cérebro*, Porto: Afrontamento, 147-173.
- Efron, D. & Taylor, K. (2023). Medicinal cannabis for pediatric developmental. Behavioural and mental health disorders. *Int J Environ Res Public Health*, 20 (8), 5430. doi: 10.3390/ijerph20085430
- Ferber, S. G. *et al.* (2020). The "entourage effect": Terpenes coupled with cannabinoids for the treatment of mood disorders and anxiety disorders. *Curr Neuropharmacol*, 18, 87-96.
- Filippini, G. *et al.* (2022). Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 5, Cd013444. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013444.pub2>
- Fine, P. G. & Rosenfeld, M. J. (2014). Cannabinoids for neuropathic pain. *Current Pain and Headache Reports*, 18, 451. <https://doi.org/10.1007/s11916-014-0451-2>
- Francisco, A. P. *et al.* (2023). Cannabis use in attention – deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A scoping review. *J Psychiatr Res*, 157, 239-256.
- Franzen, J. M. *et al.* (2023). Cannabidiol attenuates fear memory expression in female rats via hippocampal 5-HT(1A) but not CB1 or CB2 receptors. *Neuropharmacology*, 223:109316. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109316>
- Fraser, G. A. (2009). The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD). *CNS Neurosci Ther*, 15, 84-8.
- Gaoni, Y. & Mechoulam, R. (1964). Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American Chemical Society*, 86, 1646-1647.
- Giacoppo, S. *et al.* (2014). Cannabinoids: new promising agents in the treatment of neurological diseases. *Molecules (Basel)*, 19, 18781-18816.

- Gloss, D. & Vickrey, B. (2014). Cannabinoids for epilepsy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Cd009270
- Grant, K. S. *et al.* (2018). Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacol Ther*, 182, 133-151.
- Grotenhermen, F. & Muller-Vahl, K. (2012). The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Deutsches Arzteblatt International*, 109, 495-501.
- Guggisberg J. *et al.* (2022). Cannabis as an anticancer agent: A review of clinical data and assessment of case reports. *Cannabis Cannabinoid Res*, 7, 24-33
- Howard, P. *et al.* (2013). Cannabinoids. *Journal of Pain and Symptom Management*, 46, 142-149.
- Ibeas Bih, C. *et al.* (2015). Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics: the Journal of the American Society for Experimental*, 12, 699-730.
- Javid, F. A. *et al.* (2016). Cannabinoid pharmacology in cancer research: A new hope for cancer patients? *European Journal of Pharmacology*, 775, 1-14.
- Jetly, R. *et al.* (2015). The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 585-588.
- Katchan, V., David, P. & Shoenfeld, Y. (2016). Cannabinoids and autoimmune diseases: A systematic review. *Autoimmunity Reviews*, 15, 513-528.
- Kaur, R. & Javid, F. A. (2023). Could cannabinoids provide a new hope for ovarian cancer patients? *Pharmacol Res Perspect*, 11, e01122.
- Kluger, B. *et al.* (2015) The therapeutic potential of cannabinoids for movement disorders. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30, 313-327.
- Kramer, J. L. (2015). Medical marijuana for cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65, 109-122.
- Leo, A, Russo, E. & Elia, M. (2016). Cannabidiol and epilepsy: Rationale and therapeutic potential. *Pharmacological Research*, 107, 85-92.
- Lucas, C. J., Galettis, P. & Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*, 84, 2477-2482.
- Malik, Z., Baik, D. & Schey, R. (2015). The role of cannabinoids in regulation of nausea and vomiting, and visceral pain. *Current Gastroenterology Reports*, 17 (9). <https://doi.org/10.1007/s11894-015-0429-1>
- Martinelli, G. *et al.* (2022). Cannabis sativa and skin health: Dissecting the role of phytocannabinoids. *Planta Med*, 88, 492-506.
- Massi, P. *et al.* (2013). Cannabidiol as potential anticancer drug. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75, 303-312.
- Mastinu, A. *et al.* (2018). Cannabinoids in health and disease: pharmacological potential in metabolic syndrome and neuroinflammation. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 36 (2). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0013>

- Mucke, M. *et al.* (2018). Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, Cd012182.
- Nguyen, L. C. *et al.* (2022). Cannabidiol inhibits SARS-CoV-2 replication through induction of the host ER stress and innate immune responses. *Sci Adv*, 8, eabi6110.
- Notcutt, W. (2016). Cannabinoids. *British Journal of Hospital Medicine*, 77 (5), 78-80. <https://doi.org/10.12968/hmed.2016.77.5.C78>
- Notcutt, W. (2015). Clinical use of cannabinoids for symptom control in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics: the Journal of the American Society for Experimental*, 12, 769-777.
- Nouh, R. A., Kamal, A. & Abdelnaser, A. (2023). Cannabinoids and multiple sclerosis: A critical analysis of therapeutic potentials and safety concerns. *Pharmaceutics*, 15 (4), 1151. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041151>
- Pertwee, R. G. (2012). Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences*, 367, 3353-3363.
- Reynolds, T. D. & Osborn, H. L. (2013). The use of cannabinoids in chronic pain. *BMJ Case Reports*, 2013, bcr2013010417. doi: 10.1136/bcr-2013-010417
- Robson, P. J. (2014). Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Testing and Analysis*, 6, 24-30.
- Rock, E. M. & Parker, L. A. (2016). Cannabinoids as potential treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Frontiers in Pharmacology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00221>
- Romero-Sandoval, E. A. *et al.* (2015). Peripherally restricted cannabinoids for the treatment of pain. *Pharmacotherapy*, 35, 917-925.
- Rong, C. *et al.* (2017). Cannabidiol in medical marijuana: Research vistas and potential opportunities. *Pharmacol Res*, 121, 213-218.
- Rosenberg, E. C. *et al.* (2015). Cannabinoids and epilepsy. *Neurotherapeutics: the Journal of the American Society for Experimental*, 12, 747-768.
- Sachs, J., McGlade, E. & Yurgelun-Todd, D. (2015). Safety and toxicology of cannabinoids. *Neurotherapeutics*, 12, 735-746.
- Seely, K. A. *et al.* (2012). Spice drugs are more than harmless herbal blends: A review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 39, 234-243.
- Serafimovska, T. *et al.* (2020). Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve symptoms of nausea and vomiting induced by chemotherapy. *Folia Med (Plovdiv)*, 62, 668-678.
- Solimini, R. *et al.* (2017). Neurological disorders in medical use of cannabis: An update. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 16, 527-533.
- Solymosi, K. & Kofalvi, A. (2017). Cannabis: A treasure trove or Pandora's box? *Mini Rev Med Chem*, 17, 1223-1291.
- Stith, S. S. *et al.* (2022). The effectiveness of common cannabis products for treatment of nausea. *J Clin Gastroenterol*, 56, 331-338.

Sukpiriyagul, A. *et al.* (2023). Oral tetrahydrocannabinol (THC): cannabinoid (CBD) cannabis extract adjuvant for reducing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): A randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *Int J Womens Health*, 15, 1345-1352.

Sun, J. *et al.* (2019). The endocannabinoid system: Novel targets for treating cancer induced bone pain. *Biomed Pharmacother*, 120, 109504. doi: [10.1016/j.biopha.2019.109504](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109504)

Tambaro, S. & Bortolato, M. (2012). Cannabinoid-related agents in the treatment of anxiety disorders: current knowledge and future perspectives. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 7, 25-40.

Urits, I. *et al.* (2019). An update of current cannabis-based pharmaceuticals in pain medicine. *Pain Ther*, 8, 41-51.

Touw, M. (1981). The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *J Psychoactive Drugs*, 13, 23-34.

Velasco, G. *et al.* (2016). The use of cannabinoids as anticancer agents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 64, 259-266.

Villanueva, M. R. B. *et al.* (2022). Efficacy, safety, and regulation of cannabidiol on chronic pain: A systematic review, *Cureus*, 14, :e26913.

Volkow, N. D. *et al.* (2014). Adverse health effects of marijuana use. *The New England Journal of Medicine*, 370, 2219-2227.

Weber, M, Goldman, B. & Truniger, S. (2010). Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: A randomised, double-blind crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81, 1135-1140.



*«O SICAD NÃO PODIA ORGANIZAR UMA COLETÂNEA DE TEXTOS SOBRE UM ASSUNTO COMO ESTE DE OUTRA FORMA QUE NÃO FOSSE CINGIR-SE EXCLUSIVAMENTE À EVIDÊNCIA CIENTÍFICA, SENDO QUE TAL SÓ SERIA POSSÍVEL CONTANDO COM A PARTICIPAÇÃO DE AUTORES DE GRANDE VALIA TÉCNICA E CIENTÍFICA. O RESULTADO ESTÁ À VISTA: UM CONJUNTO DE TEXTOS EXTREMAMENTE RIGOROSOS E ASSENTES EM SÓLIDO MATERIAL EMPÍRICO, FRUTO DA SERIEDADE DOS AUTORES DESTA DOSSIER TEMÁTICO.»*



**Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências, SICAD**  
*General-Directorate for Intervention on Addictive Behaviours and Dependencies*  
Tel: +351 211 119 000 | E-mail: [sicad@sicad.min-saude.pt](mailto:sicad@sicad.min-saude.pt) | [www.sicad.pt](http://www.sicad.pt)

