

**Recomendações do Grupo de
Trabalho Multidisciplinar e
Multiprofissional sobre o Uso
Clínico de Substâncias Psicadélicas**

**RECOMENDAÇÕES DO GRUPO DE TRABALHO
MULTIDISCIPLINAR E MULTIPROFISSIONAL
SOBRE O USO CLÍNICO DE SUBSTÂNCIAS
PSICADÉLICAS**

Preparado com participação



O documento esteve disponível para consulta pública até dia 20 de julho de 2024. As contribuições enviadas para disc.publica.psicadelicos@research.fchampalimaud.org foram tomadas em consideração para a versão final deste documento.

Índice

INTRODUÇÃO	3
1. DESAFIOS ÉTICOS E REGULAMENTARES	12
2. DETERMINANTES DA INTERVENÇÃO MÉDICA	18
3. DETERMINANTES DA INTERVENÇÃO PSICOLÓGICA	26
3.1 ORGANIZAÇÃO DA INTERVENÇÃO PSICOLÓGICA	26
3.2 OBJETIVOS DA INTERVENÇÃO PSICOLÓGICA	29
3.3 IMPLEMENTAÇÃO DA INTERVENÇÃO PSICOLÓGICA	31
4. ESPECIFICIDADES DO CONSENTIMENTO INFORMADO	38
CONCLUSÕES	44
REFERÊNCIAS	46

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Os psicadélicos são substâncias psicoativas agrupadas sob esta designação pelas características da experiência subjetiva temporária que pode resultar da sua administração. Esta designação e definição são frágeis, desde logo por dependerem da ocorrência de uma experiência subjetiva. Acresce que esta experiência é dependente da dose e circunstância da sua administração podendo não ser descrita por alguns dos indivíduos mesmo quando se verificam as condições ideais. Adicionalmente, sendo subjetiva, esta experiência pode ser descrita em termos muito variáveis e não necessariamente consensuais. Apesar destas fragilidades na sua definição, importa clarificar que a designação se aplica a um grupo relativamente circunscrito de substâncias, mesmo nas circunstâncias em que essas possam ser administradas sem a experiência psicadélica concomitante (por exemplo no caso de ‘microdoses’). Assim, a designação tem utilidade na discussão de substâncias cujo agrupamento recolhe consenso razoável e que apresentam desafios em comum quando se considera o seu uso clínico.

A experiência psicadélica constitui uma alteração qualitativa do estado de consciência. É descrita pela presença de alterações em vários domínios nomeadamente da sensação e da perceção do ambiente exterior, dos limites do eu ou do *self*, do conteúdo do pensamento, por vezes descrito como podendo assumir características místicas, religiosas ou persecutórias e da natureza e/ou intensidade das emoções e dos afetos, com experiências do êxtase ao pânico. Esta descrição de experiência subjetiva é sobretudo utilizada para os psicadélicos clássicos ou típicos, também designados como alucinógenos, dado o predomínio de efeitos sobre a perceção, nomeadamente visual. Os

psicadélicos típicos, tais como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), a psilocibina e a dimetiltryptamina (DMT), que é o componente psicoativo da ayahuasca, têm em comum um efeito farmacológico de agonismo ou estimulação do recetor 2A da serotonina. Este parece ser fundamental para os seus efeitos psicadélicos, uma vez que o bloqueio deste recetor impede as alterações perceptuais que resultam do seu consumo.

Importará referir também outras substâncias, designadas como psicadélicos não-clássicos ou atípicos pelo facto de, apesar de terem um efeito farmacológico distinto, partilharem com os psicadélicos típicos alguns dos seus efeitos subjetivos de alteração qualitativa do estado de consciência. A 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) é uma anfetamina estimulante, atuando através da estimulação de libertação de serotonina, dopamina e noradrenalina, frequentemente designada como psicadélico atípico pelos seus efeitos de estimulação do recetor 2A da serotonina não serem predominantes em relação a outros efeitos farmacológicos. Alternativamente, é descrita como um empatogéneo por poder induzir efeitos de afiliação e empatia em relação a terceiros.

Mais recentemente, a cetamina, um fármaco com efeito de antagonismo ou bloqueio de recetores N-metil D-Aspartato (NMDA) do glutamato, tem sido designado como psicadélico atípico por ter também efeitos de alteração qualitativa do estado de consciência, classicamente descritos como sendo dissociativos. Em doses mais elevadas, a cetamina tem efeitos quantitativos sobre o estado de consciência, estando por esse motivo o seu uso médico aprovado e regulado para a anestesiologia. A evidência de potencial terapêutico da cetamina em doses sub-anestésicas, nomeadamente no

tratamento da depressão motivou o desenvolvimento de uma formulação proprietária de um isômero dessa molécula, designada como escetamina. Esta atua nos mesmos recetores que a cetamina e tem efeitos subjetivos similares, apesar de tipicamente menos intensos nas doses usadas em ensaios clínicos, podendo por isso ser também considerada uma substância psicadélica. Atualmente é, na verdade, a única substância psicadélica com aprovação regulamentar formal, tanto na Europa como noutros locais do mundo, nomeadamente nos Estados Unidos da América (EUA), para uso no tratamento de uma indicação neuropsiquiátrica.

Desde o início do século que existe um crescente entusiasmo quanto ao uso clínico destas substâncias com um intuito terapêutico. Esse entusiasmo, materializado em grande medida em ensaios clínicos, no uso *off-label* da cetamina e na aprovação e uso terapêutico regulado da escetamina, tem tido significativo impacto mediático. Antecipam-se ainda novas aprovações para algumas destas substâncias nos próximos anos, podendo estas afirmar-se como alternativa terapêutica ao dispor de pessoas com doença mental. Sendo usadas com intuito terapêutico, estas substâncias devem ser configuradas como medicamentos, uma vez que este uso é feito por prescrição e sob supervisão de um médico, para tratamento de uma condição que corresponda a um diagnóstico tipificado pela profissão médica e ao abrigo da legislação e regulamentação vigentes para o uso de medicamentos.

Importa, no entanto, sublinhar as especificidades do uso clínico destas substâncias, tanto as já disponíveis para utilização *off-label* (cetamina) ou regulada (escetamina), como as que estão ainda em investigação e indisponíveis para uso fora do domínio da investigação (psilocibina, MDMA

e LSD, entre outras), cuja aprovação para uso médico não experimental e antecipa para os próximos anos. Essas especificidades passam, em primeiro lugar, pela natureza dos efeitos qualitativos destas substâncias sobre o estado de consciência. Tal como descrito acima, esses efeitos têm evidente impacto sobre a capacidade de decisão. Acresce que podem também influenciar as escolhas da pessoa uma vez findos esses efeitos agudos. Um exemplo particularmente evidente deste efeito diferido é o impacto que o consumo de um empatogéneo como a MDMA pode ter nas características da relação interpessoal estabelecida com terceiros, incluindo profissionais de saúde, presentes no decorrer do período em que o efeito farmacológico decorre.

A segunda especificidade, ainda relacionada com o impacto destas substâncias sobre a capacidade de decisão, prende-se com o facto do uso clínico destas substâncias estar a ser estudado e desenvolvido predominantemente num modelo terapêutico que integra intervenções não farmacológicas, nomeadamente no domínio psicológico e psicoterapêutico. Em vários programas de investigação e intervenção, sendo o uso terapêutico da MDMA o caso mais paradigmático, a intervenção psicoterapêutica é conceptualizada como o ato terapêutico central, sendo a administração da substância pensada como um elemento que assiste aos efeitos psicoterapêuticos. Cruzando com a primeira especificidade, assume uma particular relevância o facto da segurança das intervenções psicológicas estar em grande medida dependente da manutenção da capacidade de decisão do sujeito no decorrer das mesmas. Por outro lado, a possibilidade de intervenções concomitantes de natureza médica com outras que poderão ser conduzidas por profissionais de saúde não-médicos exige uma coordenação cuidadosa entre as diferentes profissões envolvidas.

Por fim, a terceira especificidade comum às substâncias psicadélicas, e com impacto inevitável no seu uso clínico com intuítos terapêuticos, prende-se com o facto de muitas serem substâncias procuradas também para outros usos, nomeadamente recreativos, religiosos ou espirituais, em algumas ocasiões ilícitas. Existe, assim, a necessidade de diferenciar o uso clínico com intuito terapêutico, tanto na sua definição como nos procedimentos que lhe estão subjacentes.

O conjunto das especificidades referidas acima relativas ao uso clínico das substâncias psicadélicas motivaram a criação do grupo de trabalho multidisciplinar e multiprofissional responsável pela redação das presentes recomendações. A iniciativa da criação deste grupo partiu da Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental (SPPSM), enquanto entidade científica com óbvio interesse e preocupações em relação a intervenções terapêuticas nos domínios da Psiquiatria e Saúde Mental, assim como da Fundação Champalimaud (FC), enquanto entidade sede da coordenação nacional de ensaios clínicos com substâncias psicadélicas que decorreram já em Portugal.

O desafio de participação às estruturas de regulação das principais profissões envolvidas neste uso, nomeadamente as Ordens dos Médicos (OM), dos Psicólogos Portugueses (OPP) e dos Farmacêuticos (OF) foi lançado desde o primeiro momento do projeto. Uma vez que as especificidades destas substâncias levantam importantes desafios de natureza ética, foi também convidado o Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida (CNECV). Todas as estruturas aceitaram prontamente este desafio e designaram

representantes para a constituição do Grupo de Trabalho Multidisciplinar e Multiprofissional para Recomendações de Uso Clínico de Psicadélicos. Foram ainda convidados representantes de instituições envolvidas nos primeiros projetos de uso clínico ou uso investigacional de substâncias psicadélicas, respetivamente o Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental do, então, Hospital Beatriz Ângelo (DPSM – HBA), atual ULS Loures-Odivelas, e a Unidade de Neuropsiquiatria do Centro Clínico Champalimaud (UNP-CCC).

Resultou assim a seguinte constituição do Grupo de Trabalho (em ordem alfabética por sobrenome):

- João Bessa, Presidente da SPPSM.
- Hélder Mota Filipe, em representação da OF, de que é bastonário, sendo também Conselheiro do CNECV.
- Maria João Heitor, em representação do DPSM - HBA, que dirige, sendo também membro da direção da SPPSM e da direção do Colégio de Especialidade de Psiquiatria da OM.
- Luís Madeira, em representação do CNECV, de que é Conselheiro, sendo também membro da direção da SPPSM.
- Ana Matos Pires, em representação da direção do Colégio de Especialidade de Psiquiatria da OM
- Albino J. Oliveira Maia, Diretor da Unidade de Neuropsiquiatria da Fundação Champalimaud, e participando também enquanto Vice-presidente da SPPSM.

- Miguel Ricou, em representação da OPP, onde é Presidente do Conselho de Especialidade de Psicologia Clínica e da Saúde, sendo também Conselheiro do CNECV.
- Carolina Seybert, em representação do da UNP-CCC, onde é Psicóloga Clínica e Investigadora.

1. DESAFIOS ÉTICOS E REGULAMENTARES

1. DESAFIOS ÉTICOS E REGULAMENTARES

A utilização de substâncias psicadélicas no tratamento de doenças, e nomeadamente de doenças mentais, apresenta vários desafios éticos devido à natureza complexa das substâncias e das próprias doenças mentais que se pretendem tratar. Um aspeto fundamental a atentar é o exercício da autonomia evidenciado no consentimento informado, uma vez que os psicadélicos podem alterar a perceção, a cognição e as emoções, com potencial para limitar a capacidade de tomada de decisão totalmente informada, ou mesmo livre. É também necessário assegurar que os doentes compreendem os riscos, benefícios e incertezas da intervenção com psicadélicos, considerando também que a doença mental pode prejudicar o seu discernimento, até pela situação de vulnerabilidade em que se encontram.

Pelo princípio da não maleficência, o uso de psicadélicos deve estar suportado na evidência do seu interesse terapêutico, uma vez que não está isento de riscos. A título de exemplo, a utilização das referidas substâncias pode desencadear ou exacerbar problemas de doença mental, causar angústia psicológica ou levar a outras experiências nocivas durante o estado psicadélico. As pessoas com doenças mentais graves podem ser particularmente vulneráveis aos efeitos das substâncias psicadélicas, pelo que cabe decidir, com base no melhor e mais atual conhecimento científico, se os potenciais benefícios superam os riscos para estes indivíduos e como proteger o seu bem-estar. Do ponto de vista do princípio da justiça existem também várias questões que importa ter em conta. Se estes tratamentos se revelarem eficazes, as preocupações relativas à disponibilização e equidade do acesso terão de ser discutidas e resolvidas. Nesse caso, se os tratamentos estiverem disponíveis

apenas para aqueles que os podem pagar, contribuirão para aumentar o fosso no acesso a cuidados de saúde mental. A avaliação de muitas destas questões éticas está fortemente relacionada com a qualidade e natureza da evidência científica sobre o potencial terapêutico dos psicadélicos.

Apesar da quantidade de evidência ter vindo a aumentar de forma significativa, continua a existir a necessidade de gerar informação clínica, nomeadamente através de mais ensaios clínicos que permitam melhor caracterização da sua eficácia e segurança. Como para qualquer outro medicamento, será necessária uma avaliação científica completa da relação benefício-risco. O sistema europeu do medicamento, através da Agência Europeia do Medicamento (EMA), dispõe de instrumentos científicos e regulamentares para apoiar a resposta adequada aos desafios associados ao desenvolvimento de tratamentos psicadélicos. Tendo em consideração as especificidades destas abordagens terapêuticas, existem desafios particulares relacionados com a metodologia utilizada nos ensaios clínicos que necessitam de uma análise aprofundada de modo a garantir resultados válidos relativamente à sua eficácia. Um dos desafios é manter o requisito de ensaios clínicos duplamente cegos, uma vez que o efeito obtido com a administração de um placebo pode ser claramente diverso da experiência psicadélica, e essa diferença ser identificável tanto pelos doentes como pelos investigadores. Em relação a este ponto, deve também ser considerado o viés associado a expectativas, tanto positivas como negativas, e ao efeito no placebo. Por outro lado, a possibilidade das substâncias psicadélicas poderem acarretar efeitos a longo prazo, exige estudos de maior duração. Por fim, a investigação nesta área e, caso esta tenha sucesso, a sua ulterior implementação irá requerer garantia da validade da intervenção

terapêutica não farmacológica, bem como apresentar desafios quanto à formação e competência dos terapeutas. Esta inclui a compreensão dos aspectos farmacológicos destas substâncias, bem como a capacidade de apoiar os doentes através de experiências emocionais e psicológicas com potencial de os transformar e/ou traumatizar.

Na verdade, os ensaios clínicos são fundamentais para estabelecer as doses adequadas de determinada substância psicadélica, assim como a necessidade de dosagem individualizada devido à variabilidade interindividual no metabolismo dessa substância ativa e à caracterização de possíveis alterações farmacocinéticas relacionadas com fatores específicos como idade, sexo ou peso corporal. No caso específico das substâncias psicadélicas, os ensaios clínicos poderão também estabelecer a relação entre as características da experiência psicadélica aguda e a melhoria clínica. É ainda importante que a investigação clínica caracterize adequadamente o valor da terapêutica com psicadélicos em comparação com outras abordagens terapêuticas que a integrem, como a psicoterapia ou outras intervenções psicológicas isoladamente. Por fim, a segurança dos psicadélicos deverá também ser cuidadosamente avaliada com base em dados dos ensaios clínicos e nas propriedades farmacológicas e farmacocinéticas, especialmente o tempo de semivida, assim como potenciais interações com outros medicamentos. Os potenciais efeitos adversos, incluindo ansiedade com desrealização, cefaleias, hipertensão arterial, taquicardia e ideação ou comportamentos suicidários deverão estar adequadamente caracterizados.

As condições e restrições relacionadas com o uso seguro e eficaz do tratamento psicadélico devem estar definidas aquando da sua aprovação para utilização

terapêutica, principalmente como e por quem deve o produto ser administrado, e quais os requisitos de monitorização e acompanhamento que devem ser implementados antes, durante e depois da administração. No contexto do sistema europeu do medicamento, de que Portugal é parte integrante, deve ser tida em consideração a experiência de implementação de um plano de farmacovigilância, juntamente com medidas adicionais de minimização de riscos, tais como materiais educacionais, treino apropriado de profissionais de saúde e programas de acesso controlado. Este tipo de medidas foi implementado com sucesso na União Europeia desde 2019, após a autorização do uso da escetamina para quadros de depressão em adultos.

Em carta recente, datada de 17 de fevereiro de 2023 e dirigida ao Parlamento Europeu, a EMA informou que na União Europeia estavam a decorrer 11 ensaios clínicos com psilocibina, quatro com MDMA e um com LSD, para diversas doenças do sistema nervoso central. Nessa mesma carta é sublinhado que os produtos contendo substâncias psicadélicas para o tratamento de situações patológicas devem seguir os requisitos que se aplicam a qualquer outro medicamento no que respeita à obtenção de uma autorização de introdução no mercado (AIM) no espaço europeu. No entanto, existem questões que intersejam o direito e a saúde pública, nomeadamente o estatuto legal dos psicadélicos, que varia de país para país e que complica a sua utilização na investigação e no uso terapêutico. Enfrentar estas diferenças legais e articular as mensagens em sede de saúde pública sobre o contexto do uso ilícito e das Perturbações do Uso de Substâncias colocam desafios à defesa de tratamentos potencialmente benéficos. Aqui importa também considerar o potencial para exploração comercial destes tratamentos, criando preocupações

éticas sobre as motivações subjacentes à investigação e ao tratamento, e o risco de se priorizar o lucro em detrimento do real propósito de tratar a doença.

2. DETERMINANTES DA INTERVENÇÃO MÉDICA

2. DETERMINANTES DA INTERVENÇÃO MÉDICA

Os profissionais médicos são um elemento central na tomada de decisão relativa ao uso de uma substância com intuito clínico, ou seja, para o uso de medicamentos, através de atos de prescrição. Considerando as especificidades, desafios e riscos acima explicitados em relação ao uso de substâncias psicadélicas enquanto medicamentos, há necessidade de estabelecer algumas recomendações quanto à atuação dos médicos responsáveis pela sua prescrição.

Estes médicos devem ter, antes de mais, formação adequada à natureza da condição clínica que motiva a prescrição assim como às especificidades da substância e intervenção em causa. Quanto ao primeiro ponto, importa que o profissional médico seja um especialista reconhecido pela Ordem dos Médicos no domínio da condição clínica em questão, capacitado para a sua gestão e seguimento mesmo sem recurso ao uso de uma substância psicadélica. Assim, e como exemplos, no tratamento de uma perturbação depressiva grave e/ou resistente ao tratamento deve ser responsável pela prescrição um médico especialista em Psiquiatria, enquanto que no tratamento da dor crónica não-oncológica de difícil tratamento as especialidades médicas com responsabilidade na prescrição devem ser a Anestesiologia ou a Neurologia, dependendo das especificidades do quadro clínico.

No que toca à formação complementar que seja necessária pelas especificidades da substância e da intervenção em causa, ela deve ser obrigatória apenas quando assim definido nos termos da regulação específica aprovada para aquele medicamento pelo regulador competente (ou seja, o que

esteja ou venha a ser definido formalmente para o uso *on-label* pela EMA e Infarmed) ou, quando assim exigido, pelo regulador da profissão, neste caso a Ordem dos Médicos e os seus Colégios de Especialidade. No caso das exigências dos reguladores do medicamento, existem já exemplos de determinações de requisitos obrigatórios para a utilização de escetamina, definidos tanto pela EMA (RMP – *Risk Management Plan*) como pela *Food and Drug Administration* (FDA), o regulador nos EUA (REMS - *Risk Evaluation and Mitigation Strategies*). Em qualquer circunstância, recomenda-se que as formações complementares para profissionais médicos sejam avaliadas e sancionadas pelo regulador da profissão médica sempre que sejam obrigatórias, mas idealmente também quando o seu carácter for facultativo. As formações devem ser conduzidas de forma independente de agentes industriais ou comerciais envolvidos no fornecimento de componentes do tratamento que, em nenhuma circunstância, devem ser responsáveis pela titulação dos profissionais para a prescrição do mesmo.

Importa também definir o ambiente institucional em que os profissionais médicos prescritores de substâncias psicadélicas devem exercer estas funções. Essas condições devem ser as definidas explicitamente nos termos da regulação específica que seja aprovada para cada medicamento pelo regulador competente, ou seja, o que esteja ou venha a ser definido formalmente para o uso *on-label* pela EMA e/ou Infarmed. Nas circunstâncias em que os termos dessa regulação sejam omissos, ou quando a substância psicadélica esteja a ser usada como medicamento na ausência de regulação específica para a indicação em causa (ou seja, de forma *off-label*), importará assegurar ambientes institucionais que permitam a melhor proteção do doente. Recomenda-se, por

isso, que nessas circunstâncias a prescrição e administração da substância ocorra exclusivamente em ambiente hospitalar, tal como definido pela presença de Farmácia Hospitalar e Comissão de Farmácia Hospitalar. Na utilização *off-label* importará ainda que a instituição hospitalar onde ocorre a prescrição e administração da substância psicadélica tenha também Comissão de Ética, e que esta se tenha pronunciado positivamente, sob a forma de um protocolo escrito de utilização clínica da substância.

Em qualquer caso, será necessário que o hospital tenha disponíveis os recursos humanos e técnicos necessários para monitorização e intervenção aguda, sempre que esta seja necessária. O nível de monitorização e recursos necessários para possível intervenção devem ser os definidos explicitamente nos termos da regulação específica que seja aprovada para aquele medicamento pelo regulador competente, ou seja, o que esteja ou venha a ser definido formalmente para o uso *on-label* pela EMA e/ou Infarmed. No caso de uso *off-label* os recursos e nível de monitorização necessários devem ser baseados em consensos produzidos ou sancionados pelo regulador do medicamento e/ou autoridade de saúde competente, sempre que esses consensos existam. Na sua ausência, devem usar-se consensos produzidos ou sancionados por regulador do medicamento e/ou autoridade de saúde com competência noutro país, idealmente na Europa. Apenas na ausência de qualquer umas destas alternativas devem ser aceites consensos que tenham sido produzidos ou sancionados por corpos de regulação profissional ou científicos, mas apenas no caso destes serem globalmente representativos da profissão e da ciência médica na área em causa. Importará ainda que, no caso do uso *off-label*, os recursos humanos e técnicos necessários para monitorização e intervenção

aguda sejam submetidos a apreciação e aprovados pelas estruturas que avaliam o protocolo escrito de utilização clínica da substância, nomeadamente as Comissões de Farmácia Hospitalar e de Ética da instituição.

É também relevante definir quais os procedimentos e informação que devem sustentar a tomada de decisão em relação às indicações diagnósticas a considerar para a utilização de um tratamento deste tipo, assim como a informação a usar na discussão com os doentes e seus familiares, cuidadores ou representantes legais quanto à eficácia, eficiência e segurança do tratamento. Em relação ao uso *on-label* de um tratamento, a decisão quanto aos procedimentos e informação a utilizar estão facilitados pelo facto da indicação de tratamento estar aprovada por agências regulamentares (EMA/Infarmed), e essa aprovação ter associada informação quanto à eficácia, eficiência e segurança do tratamento, ou ter sido feita com base nessa informação, que estará disponível para guiar a comunicação com os doentes e os seus familiares, cuidadores ou representantes legais. No caso da utilização *off-label*, a informação existente através do regulador será para outra indicação, pelo que não é útil na tomada de decisão. Importará, por isso, que as decisões em relação à indicação para tratamento, assim como a informação que se discuta com os doentes e os seus familiares, cuidadores ou representantes legais, sejam baseadas na evidência mais robusta e de maior qualidade. Sempre que possível, devem ser utilizadas revisões sistemáticas de ensaios clínicos, idealmente com meta-análise, e recomendações de peritos ou entidades independentes produzidas com metodologias aceites e idealmente publicadas em veículos reputados e com revisão por pares. Na sua ausência recomenda-se a utilização dos ensaios clínicos aleatorizados e controlados (por placebo ou intervenção

ativa validada) que estejam disponíveis. A utilização de evidência que não tenha, pelo menos, a qualidade de ensaios clínicos aleatorizados e controlados deve ser evitada e, se utilizada, deve ser apresentada explicitamente aos doentes como sendo de baixa qualidade. Por fim, importará que, no uso *off-label*, a informação utilizada para justificar o tratamento seja equilibrada e diversificada quanto às fontes de informação existentes e hierarquizada de acordo com a sua qualidade. A informação utilizada deve constar explicitamente do protocolo aprovado pelas Comissões de Farmácia Hospitalar e de Ética da instituição e as fontes de informação utilizadas na recolha de consentimento informado com o doente devem constar explicitamente, por escrito, no documento de consentimento informado.

Considerando a potencial complexidade destes tratamentos, nomeadamente o envolvimento de diferentes médicos e a necessidade de coordenação com elementos de outras profissões clínicas, é também fundamental refletir sobre a continuidade e coordenação de cuidados, assim como a orientação do processo terapêutico, no sentido de otimizar a sua eficácia e segurança. Esta reflexão pode distinguir três momentos do processo terapêutico: a avaliação antes do tratamento, o tratamento propriamente dito e a orientação após o término do tratamento. Na avaliação antes do tratamento, o médico especialista responsável pela prescrição irá definir a presença de indicação para o tratamento e a ausência de contraindicações clínicas, de acordo com a melhor prática, incluindo a solicitação de meios complementares de diagnóstico e terapêutica caso estes sejam necessários. Nesta consulta de avaliação, e em particular no caso de tratamentos que sejam *off-label*, devem ser apresentadas as alternativas *on-label* ao tratamento que está a ser oferecido e discutido o

risco-benefício de cada uma delas. Caso o doente seja elegível para outro tratamento e seja seu desejo fazê-lo, deve ser devidamente encaminhado. Caso se decida pela adequação do tratamento *off-label*, deve ser estabelecido o plano de continuidade de cuidados. Nesse sentido, se o médico prescritor não for o médico assistente do doente, será desejável, antes de mais, obter informação clínica da parte desse médico, que idealmente deverá ter referenciado o doente para tratamento, fazendo-o acompanhar de informação clínica atual, por escrito. Será ainda obrigatório fazer uma avaliação clínica prévia do doente, e importante contar com a concordância do médico assistente com a opção terapêutica em causa, definindo à partida o processo de regresso aos cuidados do médico assistente após o final do tratamento.

No processo de avaliação pré-tratamento, e para que este possa prosseguir, deve também ser obtido o consentimento informado tal como definido abaixo. Importará que o doente tenha em sua posse, e seja anexado ao processo clínico, um folheto informativo que explicita os riscos e benefícios potenciais do tratamento. Por outro lado, no documento escrito de consentimento informado, que o doente assina e do qual deve ter uma cópia, devem constar as alternativas terapêuticas que lhe foram propostas e as fontes da informação usada na discussão acerca da eficácia, eficiência e segurança do tratamento, com particular exaustividade no caso de tratamentos *off-label*, assim como o plano de continuidade de cuidados.

Iniciado o tratamento, o médico prescritor deve assegurar as condições para a adequada dispensa e administração do medicamento. Por um lado, através da qualidade e clareza da prescrição e, por outro, através da coordenação com os outros profissionais que sejam responsáveis pela condução de

procedimentos terapêuticos não-farmacológicos, nomeadamente psicoterapêuticos ou de outra intervenção psicológica, caso estes façam parte do protocolo terapêutico e não sejam conduzidos pelo médico prescritor. Nessas circunstâncias, o médico prescritor deve trabalhar com profissionais que estejam capacitados para a administração desses procedimentos terapêuticos, de acordo com a secção seguinte. O médico deve ainda assegurar que processos complementares de consentimento informado relativo a estes procedimentos, a existir, sejam conhecidos pelo doente e sejam efetuados. No caso de processos terapêuticos com múltiplas sessões de tratamento que não envolvam participação direta do médico prescritor, importa que este mantenha seguimento regular do doente no decorrer de todo o processo para supervisão da segurança do doente e do tratamento, bem como uma sustentada utilização das melhores práticas por parte de toda a equipa terapêutica, com quem uma comunicação ativa deve ser mantida até ao término dos procedimentos terapêuticos.

Terminado o tratamento, e caso o médico prescritor não coincida com o clínico que irá manter o acompanhamento do doente, é fundamental o envio de informação escrita ao médico assistente, assim como a existência de formas de comunicação facilitada entre ambos. O doente não deve ter alta do local onde o tratamento foi efetuado até que tenha ocorrido de facto pelo menos uma consulta de seguimento com o médico assistente.

3. DETERMINANTES DA INTERVENÇÃO PSICOLÓGICA

3. DETERMINANTES DA INTERVENÇÃO PSICOLÓGICA

3.1 Organização da Intervenção Psicológica

Nos tratamentos com recurso a psicadélicos, a administração da substância é acompanhada, na maioria das vezes, por algum tipo de intervenção psicológica, frequentemente denominada por ‘psicoterapia’, ainda que entendamos que a utilização do termo acabe por resultar de um processo de simplificação e generalização que importa ser refletido. Por exemplo, nos estudos com psilocibina este tipo de intervenção assume diferentes denominações, como seja ‘apoio psicológico’, ‘psicoterapia assistida por psilocibina’ ou ‘terapia assistida por psilocibina’.

Reconhecendo esta dificuldade na terminologia e conceptualização da psicoterapia associada aos psicadélicos, consideramos consensual afirmar que a psicoterapia é uma intervenção baseada numa relação interpessoal terapêutica, caracterizada por encontros regulares, assente num modelo explanatório específico que implica uma formação específica no modelo em causa, bem como um treino continuado no mesmo a partir de uma prática supervisionada. Acresce a necessidade de o psicoterapeuta se submeter a um processo psicoterapêutico semelhante em que recebeu formação e treino. Resultam, deste modo, dificuldades na argumentação pela existência de processos psicoterapêuticos formais nas intervenções com psicadélicos, parecendo mais adequada a expressão “intervenções psicológicas”.

Nos diversos tipos de intervenção psicológica descritos para tratamentos com psicadélicos existem três momentos diferentes possíveis, do que irá ser designada por intervenção psicológica, cada um deles com objetivos distintos.

Primeiro, uma intervenção pré- administração da substância, habitualmente chamada de preparação, constituída pela descrição e explicação da experiência e intervenção psicológica. Este primeiro momento de natureza psicoeducativa, visa informar o doente sobre a administração da substância, esclarecendo tudo o que se possa antecipar vir a suceder durante essa fase. Pretende-se, ainda, a obtenção do consentimento informado para os procedimentos de intervenção psicológica. De seguida, uma intervenção durante o período de administração da substância. Nas sessões de administração estão geralmente presentes dois profissionais com formação e conhecimento de todo o processo de tratamento para oferecer suporte interpessoal. Por fim, uma intervenção pós-administração chamada de integração ou *debriefing*. Esta fase visa apoiar a reflexão ou a integração das experiências individuais ocorridas, podendo comportar diferentes níveis de intervenção psicológica consoante a substância utilizada e o respetivo protocolo.

As intervenções psicológicas feitas no contexto de tratamentos com psicadélicos seguem, na sua maioria, o modelo tripartido descrito acima, sendo difícil a existência de uma intervenção especializada do tipo psicoterapêutico de acordo com a definição preconizada no início desta secção, nem tão pouco um modelo psicoterapêutico único dirigido a este contexto clínico. Exemplos de intervenções psicológicas usadas em protocolos com psicadélicos passam por: intervenções de preparação e psicoeducação anterior à administração da substância, por vezes em grupo; sessões não farmacológicas de extinção, reconsolidação e regulação da excitação em tratamentos para stress pós-traumático; e um programa de terapia cognitivo-comportamental (TCC) para desabituação tabágica que inclui um manual, áudios com um sumário dos materiais, música de relaxamento e um conjunto de sugestões para promover a

abstinência. Durante as sessões envolvendo a administração da substância é frequente a referência a intervenções não-diretivas e à utilização de terapias corporais, de respiração e de outras técnicas de relaxamento, tal como descrito para a ‘terapia assistida por MDMA’ (TA-MDMA), utilizadas nas abordagens das perturbações de stress pós-traumático. Já o nível de apoio após as sessões de administração varia desde o ‘apoio psicológico de suporte’, preconizado para o tratamento de episódios de depressão *major* com psilocibina e que remete para as primeiras recomendações de segurança e de suporte publicadas, até à TA-MDMA, em que a intervenção psicológica proposta é mais especializada e segue um manual de psicoterapia para TA-MDMA. Assim, no geral, as intervenções psicológicas associadas aos tratamentos com psicadélicos, para além da dimensão de preparação e/ou psicoeducação prévia, não têm um modelo teórico preferencial, embora haja autores que defendam a TCC como a terapia *default* para utilizar com os psicadélicos, com base no pressuposto genérico deste ser o modelo com mais evidência.

Depreende-se desta heterogeneidade que, por um lado, as intervenções psicológicas, associadas aos tratamentos com psicadélicos estão pouco desenvolvidas e que, por outro, não existem modelos psicoterapêuticos consensuais que estejam suficientemente estudados empiricamente. Deste modo, poderá argumentar-se que serão os fatores comuns da psicoterapia a desempenhar um papel importante na intervenção, a partir da construção de uma relação terapêutica de confiança, do desenvolvimento de expectativas positivas a partir da compreensão da intervenção e de ações dirigidas à promoção do tratamento. Importará, por isso, compreender melhor o mecanismo de funcionamento das intervenções psicológicas que acompanham a administração das substâncias psicadélicas. A opção pelo termo

‘intervenções psicológicas’ como referente às intervenções do tipo relacional ou de suporte, independentemente do modelo ou da duração, associadas ao tratamento com psicadélicos é assim a mais adequada, existindo ainda um caminho a percorrer para uma melhor definição e compreensão destes processos.

Os profissionais envolvidos devem ser experientes neste tipo de abordagens e com treino e formação adequada nas intervenções para as perturbações psiquiátricas objeto do tratamento com os psicadélicos.

3.2 Objetivos da Intervenção Psicológica

As intervenções psicológicas no tratamento com substâncias psicadélicas visam, em primeiro lugar, assegurar a segurança do doente durante todo o processo. Assim, de forma geral, as sessões de preparação envolvem a discussão de objectivos e expectativas para a experiência com o medicamento psicadélico, informando os participantes sobre os prováveis efeitos do mesmo e construindo uma aliança terapêutica com o profissional de saúde que estará presente na sessão de administração, por vezes designado também como facilitador ou monitor. Neste primeiro momento já deverá ter ocorrido a recolha de consentimento informado pelo médico prescriptor, cabendo ao terapeuta a preparação do doente para as particularidades da intervenção psicológica e a recolha de consentimento informado complementar e específico, dada a natureza dessa intervenção. No momento terapêutico seguinte, quando a substância psicadélica é administrada, as metodologias centradas em objetivos de segurança estão descritas em termos mais diversos. No entanto, é frequente o foco num ambiente não diretivo de apoio aos doentes,

com intervenção em caso de desconforto manifesto ou agitação. Por fim, durante as sessões de integração, em que os doentes discutem, integram e incorporam psicologicamente as principais percepções e novos entendimentos adquiridos na experiência psicadélica, o enfoque estrito em objetivos de segurança não é predominante, ainda que permaneça presente.

Em relação aos contributos da intervenção psicológica para a eficácia destes tratamentos, alguns estudos com psicadélicos colocam a hipótese que esta possa influenciar o tipo ou intensidade da experiência subjetiva individual durante a toma da substância. Por sua vez, a experiência subjetiva é proposta como podendo ter impacto terapêutico, por exemplo na redução de intensidade de sintomas, o que já foi sugerido pelos resultados de alguns estudos. Esta hipótese não é, no entanto, consensual, com os resultados de outros estudos a não conseguirem demonstrar qualquer relação entre a intensidade da experiência psicadélica e a redução de sintomas depressivos. Por outro lado, têm vindo a ser desenvolvidas substâncias com propriedades farmacológicas próximas às das substâncias psicadélicas atualmente em uso mas sem que tenham os seus efeitos psicadélicos subjetivos, aguardando-se a realização de ensaios clínicos que as utilizem. Em última instância, a relevância terapêutica da qualidade e intensidade da experiência psicadélica subjetiva, e dos eventuais contributos da psicoterapia para modular essa experiência, são ainda equívocas. No entanto, tanto a relação terapêutica como a expectativa de melhoria que se desenvolvem na interação com os terapeutas, podem ser compreendidas como fatores comuns do tratamento e contribuir para a sua eficácia.

Por fim, há autores e estudos que apontam para a possibilidade das sessões de intervenção psicológica paralelas à administração da substância psicadélica resultar no prolongamento dos efeitos terapêuticos. Independentemente da maior ou menor relevância terapêutica da experiência psicadélica, mantém-se a necessidade de ensaios, utilizando intervenções psicológicas manualizadas, que produzam resultados comparáveis e replicáveis e que permitam avaliar a contribuição destas intervenções para a eficácia do tratamento e durabilidade dos seus efeitos. Estes estudos empíricos devem focar-se no efeito da intervenção psicológica de forma específica para cada uma das substâncias psicadélicas e para cada entidade nosológica em causa.

3.3 Implementação da Intervenção psicológica

Parece haver consenso na literatura sobre a heterogeneidade das técnicas e intervenções psicológicas utilizadas antes, durante e após a administração dos psicadélicos clássicos e atípicos. Na literatura identificam-se várias denominações para as intervenções psicológicas utilizadas em ensaios envolvendo psilocibina, MDMA, LSD ou Ayahuasca/DMT, tal como apresentadas na tabela 1.

Tabela 1: Intervenção psicológica nos diferentes estudos e substâncias

Substância	Denominação da intervenção psicológica	Autor do estudo, ano
Psilocibina	Psicoterapia assistida por psilocibina (PAP)	Rosenblat, 2024; Bogenschutz, 2022
	<i>Motivational enhancement therapy (MET); Motivational Enhancement and Taking Action (META)</i>	Bogenschutz, 2015, 2018, 2022
	Cognitive behavioral therapy	Bogenschutz, 2022; Johnson, 2014
	Psicoterapia de apoio	Raison, 2023; von Rotz, 2023; Carhart-Harris, 2021
	Terapia assistida por psilocibina	Sloshower, 2023; Davis, 2021
	Apoio psicológico	Goodwin, 2022, 2023; Schneier, 2023; Carhart-Harris, 2018
	Psicoterapia assistida por medicação	Ross, 2016
	Psilocibina com psicoterapia	Aaronson, 2023
	Terapia com psilocibina	Peck, 2023
MDMA	Terapia de grupo assistida por psilocibina	Agrawal, 2023; Lewis, 2023
	Não mencionado	Griffiths, 2016; Grob, 2011; Moreno, 2006
MDMA	Terapia assistida por MDMA	Mitchell, 2021, 2023
	Psicoterapia assistida por MDMA	Sessa, 2021; Jardim, 2021; Ot'alora, 2018; Mithoefer, 2011, 2018; Oehen, 2013; Bouso, 2008
	Terapia cognitivo comportamental facilitada por MDMA	Monson, 2020

Tabela 1: Intervenção psicológica nos diferentes estudos e substâncias (cont.)

LSD	Psicoterapia assistida por LSD	Gasser, 2014
LSD&MDMA	Psicoterapia assistida por psicadélicos	Oehen & Gasser, 2022
	Psicoterapia de grupo/individual	Schmid, 2021
Ayahuasca	Psicoeducação/apoio <i>Coaching</i>	D’Souza, 2022 van Oorsouw, 2022; Palhano-Fontes, 2019
	Psicoterapia e tratamento amazônico	O’Shaughnessy, 2021; Giovannetti, 2020; Berlowitz, 2019, 2020
	Terapia de grupo assistida por ayahuasca	Thomas, 2013
	Não mencionado	De L. Osorio, 2015; Frecszka, 2008

A heterogeneidade de intervenções psicológicas presentes na literatura pode ser indicativa da reduzida disponibilidade de manuais que guiem os profissionais de saúde no acompanhamento dos doentes. Como, na sua generalidade, os tratamentos com psicadélicos estão ainda em fase de estudo experimental, os manuais terapêuticos tendem a estar associados aos promotores dos ensaios clínicos e aos seus protocolos de investigação. Alguns dos melhores exemplos são o manual terapêutico dos ensaios com MDMA para tratar perturbações de stress pós-traumático (PSPT) (*Manual for MDMA-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder*) da *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* (MAPS), actualmente gerido pela Lykos Therapeutics, ou o manual utilizado no ensaio com psilocibina para depressão refratária (*The Safety and Efficacy of Psilocybin in*

Participants with Treatment-Resistant Depression, P-TRD) da companhia Britânica *COMPASS Pathways*. Infelizmente, as publicações resultantes de muitos dos estudos conduzidos com recurso a estes protocolos e manuais não referem medidas de adesão ao protocolo (*adherence*) que informem com razoável grau de certeza quais as técnicas e intervenções psicológicas programadas de facto aplicadas. A heterogeneidade observada nestas intervenções psicológicas pode ser motivada também pelas diferenças nas substâncias testadas, nas indicações para tratamento e na formação clínica do terapeuta. Não deverá igualmente ser excluída a dificuldade em consensualizar nomenclaturas nesta área. Perante a falta de manuais com descrições detalhadas das intervenções psicológicas, admite-se que nomes diferentes possam corresponder a intervenções semelhantes ou que a mesma nomenclatura seja utilizada para intervenções substancialmente diferentes.

Para quaisquer intervenções terapêuticas que venham a recolher consenso no contexto do tratamento com psicadélicos, a formação e preparação de profissionais de saúde mental será fundamental. Alguns estudos e inquéritos dirigidos a psiquiatras demonstram que, apesar do seu crescente interesse, muitos reconhecem o reduzido conhecimento sobre o tema e que as fontes de informação são informais e pouco fiáveis. Nesta fase do conhecimento, e dada a responsabilidade associada aos possíveis impactos nas pessoas e na própria sociedade, importa que estes tratamentos sejam levados a cabo apenas por profissionais experientes nas intervenções de primeira linha para as perturbações em causa. Ou seja, independentemente da necessidade de formação específica para os tratamentos com psicadélicos, essa formação deve

dirigir-se a profissionais com experiência clínica prévia nas intervenções de primeira linha usadas para as perturbações em causa.

As equipas terapêuticas terão que ser constituídas, tal como definido na secção anterior, por pelo menos um médico especialista que será o primeiro responsável pela prescrição do fármaco, complementadas por outro profissional de saúde mental, com experiência e formação na área. Considerando o modelo tripartido das intervenções psicológicas neste contexto, pelo menos um dos técnicos presentes na intervenção pré-administração deve manter-se no momento da administração do psicadélico, sendo habitualmente designado como terapeuta principal. No terceiro momento, o da integração, deve manter-se o princípio de modo a assegurar a continuidade de cuidados. Qualquer um dos profissionais intervenientes ao longo das diferentes etapas, deve ter conhecimento profundo do processo de tratamento e treino específico, com supervisão didática prévia nas intervenções psicológicas associadas e protocolizadas. Essa experiência e formação é obrigatória para o terapeuta principal. A título de exemplo, no tratamento com TA-MDMA para PSPT, os profissionais devem ter experiência prévia na intervenção em PSPT, assim como experiência com algum estado alterado da consciência, por exemplo em respiração holotrópica. Neste, como em outros protocolos de intervenção, as equipas terapêuticas devem ter formação e treino específicos com supervisão, embora os requisitos específicos de treino para as diferentes intervenções não se encontrem ainda estudados e possam ser distintos consoante o protocolo e/ou a substância administrada.

Apesar dos tratamentos com psicadélicos não estarem, na sua grande maioria, aprovados, já se encontra disponível uma vasta oferta de especializações e formações avançadas em intervenção psicológica no contexto de administração de psicadélicos dirigidas a profissionais de saúde que queiram desenvolver a sua atividade nesta área específica de atuação. É importante salientar que nenhuma destas formações está associada ou sancionada por qualquer ordem profissional ou colégio de especialidade profissional, contrariamente ao desejável se, e quando, estes tratamentos forem aprovados.

4. ESPECIFICIDADES DO CONSENTIMENTO INFORMADO

4. ESPECIFICIDADES DO CONSENTIMENTO INFORMADO

O consentimento informado (CI) é um princípio ético-jurídico fundamental para intervenções terapêuticas médicas e psicológicas. Significa que um doente foi adequadamente informado, compreende os potenciais riscos, benefícios e alternativas de uma intervenção ou procedimento proposto, e concordou com o mesmo sem influência ou coação. O CI reflete o primado do respeito pela autonomia e o direito de cada um em tomar decisões sobre a sua própria vida, incluindo a participação em intervenções médicas e psicológicas. Para que seja válido requer, primeiro, que sejam esclarecidos a natureza e os objetivos da intervenção, incluindo possíveis riscos e benefícios, mas também que sejam clarificadas alternativas ao que é proposto, potenciais consequências de não ser efetuado e a sua duração e custos. Para isto não basta apenas fornecer informações, mas garantir a sua compreensão, pelo que deve ser usada uma linguagem clara e simples. É também necessária atenção a fatores culturais, sociais e pessoais que podem influenciar a perspectiva da pessoa sobre a intervenção proposta e a consequente tomada de decisões. Segundo, o consentimento deve ser dado sem coerção, influência indevida ou pressão, garantindo a sua voluntariedade. Terceiro, o doente terá que possuir a capacidade mental e emocional para entender as informações fornecidas e as implicações de suas escolhas. Se não for competente, por exemplo devido a uma incapacidade cognitiva ou doença mental grave com impacto na capacidade de decisão, para além de todos os cuidados acrescidos, o tratamento não poderá ser efetuado sem recorrer a um tutor ou representante legal.

Embora o consentimento verbal seja conveniente e simples, em determinadas circunstâncias é recomendado, e por vezes até legalmente exigido, obter também o consentimento por escrito, para garantir que existe um registo do acordo. Por outro lado, é ainda relevante compreender que o consentimento informado não é um evento único nem imutável, e deve ser atualizado ao longo do tempo. À medida que uma intervenção decorre podem surgir novas questões, para as quais deve ser oferecida informação e obtido novo consentimento. Além disso, deve ser garantido o direito deste ser retirado (ou de se retirar) o consentimento previamente obtido, em qualquer altura.

No contexto do tratamento com substâncias psicadélicas existem aspetos particulares em relação ao consentimento informado, não só porque estas substâncias desencadeiam uma miríade de efeitos complexos a curto e longo prazo, mas também pelo incremento da vulnerabilidade intrínseca da população tratada. Na verdade, a experiência psicadélica pode variar muito de indivíduo para indivíduo, sendo influenciada pelo estado mental atual, pelo contexto e ambiente, pela substância específica e a dose utilizadas, tal como explicado em maior detalhe acima. Desta forma, está dificultada a criação de uma explicação padronizada da vasta gama de experiências que podem sobrevir, incluindo experiências intensamente desafiantes, tal como o re-experienciar traumas passados em pessoas com PSPT, o que pode condicionar uma re-traumatização. Uma fase de integração após a administração da substância, tal como descrito acima, poderá ser crucial para processar e compreender a experiência psicadélica, e o CI deve incluir a eventual necessidade e a disponibilidade de apoio após essa(s) experiência(s). Por fim, para além desta complexidade, existem vários efeitos psicológicos e fisiológicos a longo prazo dos psicadélicos, especialmente com o uso repetido,

que não são totalmente compreendidos, pelo que é ainda maior o desafio obter o CI.

Como parte integrante da complexidade dos efeitos destas substâncias, no decorrer de estados alterados de consciência, nomeadamente quando são parte de um processo terapêutico, as pessoas doentes tornam-se mais vulneráveis, podendo ser incapazes de proteger os seus próprios interesses, e potencialmente expondo-se a abusos por parte do terapeuta ou de outros profissionais. Por exemplo, para alguns psicadélicos atípicos, designados como empatogéneos estão descritos efeitos de aumento da susceptibilidade à sugestão e/ou redução da probabilidade de recusa de consentimento, por exemplo de toque físico. Estes efeitos podem resultar em vulnerabilidade a abuso físico, moral e/ou financeiro, que não termina necessariamente com a resolução dos efeitos farmacológicos da substância. Também por isso é frequente ser recomendada a presença de dois profissionais, de sexos diferentes, nos momentos de toma da substância. De qualquer forma, não pode ser ignorado que as alterações do discernimento, da memória e da compreensão secundárias ao uso de psicadélicos limitam a capacidade de consentir, e que a validade do consentimento, caso seja obtido após administração da substância, está particularmente comprometida.

Em resumo, a intervenção com psicadélicos exige um cuidado acrescido sobre os processos de consentimento dadas as questões específicas associadas ao seu uso clínico. A Tabela 2 oferece um resumo dos requisitos do consentimento informado no tratamento com psicadélicos.

Tabela 2: Proposta de requisitos do consentimento informado no tratamento com psicadélicos

Deve dissipar possíveis conflitos de interesse dos profissionais durante a intervenção, oferecendo ao doente uma eventual declaração de conflitos de interesse, se aplicável
Deve ser obtido de todos os doentes submetidos a intervenção com psicadélicos, independentemente da experiência anterior com estas substâncias.
Deve esclarecer quais as expectativas realistas da intervenção, abrangendo apenas efeitos conhecidos com base em evidência científica específica para cada situação clínica.
Deve abranger todos os tipos de tomada de decisão após a toma do psicadélico, incluindo os limites físicos entre o doente e o(s) terapeuta(s), o risco de comportamentos auto-lesivos, eventos violentos e destruição de propriedade.
Deve clarificar potenciais alterações a longo prazo incluindo de crenças morais, existenciais, filosóficas, políticas e religiosas.
Deve incluir procedimentos para uma eventual decisão do doente de abandonar a sessão durante o estado alterado de consciência, permitindo aos investigadores e clínicos respeitar a autonomia do doente.
Deve ter em conta a necessidade de ajustamento cultural, e eventualmente religioso, entre o doente e o(s) terapeuta(s).
Deve ser adaptado para doentes com incapacidade intelectual ou outra fonte de incapacidade, considerando o envolvimento terceiros na tomada de decisão.
Deve considerar a inclusão de um procurador de cuidados de saúde em caso de alterações que tornem o doente incapaz de decidir, nomeadamente quando sob o efeito de uma substância psicadélica.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

Os psicadélicos são substâncias caracterizadas pelo potencial de causarem temporariamente uma experiência subjetiva, com alteração qualitativa do estado de consciência. A sua administração tem vindo a ser proposta como uma alternativa terapêutica para determinadas condições neuropsiquiátricas, tendo sido conduzidos vários ensaios clínicos com resultados promissores, embora se verifique ainda uma grande heterogeneidade nesta prática e muito limitado uso clínico. Perante o potencial clínico das substâncias psicadélicas e em antecipação de aprovações para uso clínico, o Grupo de Trabalho Multidisciplinar e Multiprofissional sobre o Uso Clínico de Substâncias Psicadélicas propôs-se a explorar os desafios emergentes na área, apresentando um conjunto de recomendações.

O grupo focou-se em fatores que dificultam a proteção da segurança e da vontade do doente, nomeadamente a alteração do estado de consciência durante o processo de tratamento e a subjetividade da experiência psicadélica. Adicionalmente, as limitações da informação e evidência científica quanto à eficácia e segurança destas substâncias, bem como a pluralidade de áreas e profissionais envolvidos na investigação e intervenção clínicas, contribui para um acréscimo da complexidade deste processo de reflexão e produção de recomendações. Quando utilizadas com intuito terapêutico, as substâncias psicadélicas devem ser enquadradas como um medicamento, exigindo um diagnóstico, uma prescrição e uma intervenção médica. Por outro lado, a administração de substâncias psicadélicas é comumente acompanhada de uma intervenção psicológica, proposta como necessária para apoiar o doente durante o tratamento e potencialmente benéfica para o prolongamento de

efeitos terapêuticos. O cenário justifica uma especial atenção a questões éticas, um tratamento particular deste grupo de substâncias e uma eventual regulação especial. É esta especial consideração pelo uso clínico de substâncias psicadélicas que permitirá, por um lado, aumentar a confiança na sua utilização e, por outro, garantir que a aprovação de novas substâncias não resultará na desconsideração pela segurança, bem-estar e autonomia dos doentes ao longo de todo o processo.

As recomendações elaboradas pelo Grupo de Trabalho Multidisciplinar e Multiprofissional sobre o Uso Clínico de Substâncias Psicadélicas reconhecem as problemáticas geradas pelas especificidades destas substâncias, propondo soluções adaptadas às mesmas. Pretendem contribuir para os primeiros passos na construção de um uso clínico ético e gerador da confiança, necessário para uma utilização segura desta promissora alternativa terapêutica para usufruto dos doentes que dela possam beneficiar. A multidisciplinaridade do grupo, com envolvimento de diversas profissões, pretende proporcionar e incentivar uma visão diversa, mas simultaneamente global, integrada e coordenada, entre disciplinas e profissões. Somente através da cooperação e harmonização de regulações e práticas poderá ser almejado que o uso clínico de psicadélicos possa decorrer de forma a proteger a segurança e autonomia do doente. É neste espírito de cooperação que o Grupo de Trabalho Multidisciplinar e Multiprofissional sobre o Uso Clínico de Substâncias Psicadélicas propõe as recomendações e considerações elaboradas para a discussão pública, abrindo o espaço a novas contribuições que possam garantir um uso clínico, ético e benéfico, de substâncias psicadélicas para fins terapêuticos regulados.

REFERÊNCIAS

- Aaronson, S. T., Van Der Vaart, A., Miller, T., LaPratt, J., Swartz, K., Shoultz, A., Lauterbach, M., Sackeim, H. A., & Suppes, T. (2023). Single-Dose Synthetic Psilocybin With Psychotherapy for Treatment-Resistant Bipolar Type II Major Depressive Episodes: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.4685>
- Agrawal, M., Emanuel, E., Richards, B., Richards, W., Roddy, K., & Thambi, P. (2023). Assessment of Psilocybin Therapy for Patients With Cancer and Major Depression Disorder. *JAMA Oncology*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.0351>
- Berlowitz, I., Walt, H., Ghasarian, C., Mendive, F., & Martin-Soelch, C. (2019). Short-term treatment effects of a substance use disorder therapy involving traditional Amazonian medicine. *Journal of Psychoactive Drugs*, 51(4), 323–334. <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1607956>
- Berlowitz, I., Walt, H., Ghasarian, C., O'Shaughnessy, D. M., Mabit, J., Rush, B., & Martin Soelch, C. (2020). Who turns to Amazonian medicine for treatment of substance use disorder? Patient characteristics at the Takiwasi Addiction Treatment Center. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 81(4), 416–425. <https://doi.org/10.15288/jsad.2020.81.416>
- Bogenschutz, Forcehimes, A., Pommy, J., Wilcox, C., Barbosa, P., & Strassman, R. (2015). Psilocybin assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(3), 289-299. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
- Bogenschutz, Ross, S., Bhatt, S., Baron, T., Forcehimes, A. A., Laska, E., Mennenga, S. E., O'Donnell, K., Owens, L. T., Podrebarac, S., Rotrosen, J., Tonigan, J. S., & Worth, L. (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>
- Bouso, Doblin, R., Farré, M., Alcázar, M. Á., & Gómez-Jarabo, G. (2008). MDMA-assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychoactive Drugs*, 40(3), 225–236. <https://doi.org/10.1080/02791072.2008.10400637>

- Carhart-Harris, Bolstridge, M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., Kaelen, M., Giribaldi, B., Bloomfield, M., Pilling, S., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Curran, H. V., & Nutt, D. J. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: Six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235(2), 399–408. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>
- Carhart-Harris, Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>
- Cavarra, M., Falzone, A., Ramaekers, J. G., Kuypers, K. P. C., & Mento, C. (2022). Psychedelic- Assisted Psychotherapy—A Systematic Review of Associated Psychological Interventions. *Frontiers in Psychology*, 13, 887255. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.887255>
- Clinical Memorandum: Therapeutic use of MDMA for PTSD and psilocybin for treatment resistant depression for more information. <https://www.ranzcp.org/getmedia/4cfd1fea-171c-43fc-8dab-7b476b3f706c/cm-therapeutic-use-of-psychedelics.pdf>
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (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>
- D’Souza, D. C., Syed, S. A., Flynn, L. T., Safi-Aghdam, H., Cozzi, N. V., & Ranganathan, M. (2022). Exploratory study of the dose-related safety, tolerability, and efficacy of dimethyltryptamine (DMT) in healthy volunteers and major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 47(10), 1854–1862. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01344-y>
- European Medicines Agency. (2023). Guidelines on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression-revision-3_en.pdf
- Frecska, E. (2008). Ayahuasca versus violence—A case report. *Neuropsychopharmacologia Hungarica: A Magyar Pszichofarmakologiai Egyesület Lapja = Official Journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, 10(2), 103–106.

- Food and Drug Administration. (2023). Psychedelic Drugs: Considerations for Clinical Investigations. <https://www.fda.gov/media/169694/download>
- Gasser, P., Holstein, D., Michel, Y., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., Passie, T., & Brenneisen, R. (2014). Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(7), 513–520. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000113>
- Giovannetti, C., Garcia Arce, S., Rush, B., & Mendive, F. (2020). Pilot Evaluation of a Residential Drug Addiction Treatment Combining Traditional Amazonian Medicine, Ayahuasca and Psychotherapy on Depression and Anxiety. *Journal of Psychoactive Drugs*, 52(5), 472–481. <https://doi.org/10.1080/02791072.2020.1789247>
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., Blom, R. E., Brennan, C., Brusch, D., Burke, L., Campbell-Coker, K., Carhart-Harris, R., Cattell, J., Daniel, A., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Eisen, K., Feifel, D., Malievskaia, E. (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>
- Grabski, M., McAndrew, A., Lawn, W., Marsh, B., Raymen, L., Stevens, T., Hardy, L., Warren, F., Bloomfield, M., Borissova, A., Maschauer, E., Broomby, R., Price, R., Coathup, R., Gilhooly, D., Palmer, E., Gordon-Williams, R., Hill, R., Harris, J., ... Morgan, C. J. A. (2022). Adjunctive Ketamine with Relapse Prevention–Based Psychological Therapy in the Treatment of Alcohol Use Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 179(2), 152162. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21030277>
- Greenway, K. T., Garel, N., Jerome, L., & Feduccia, A. A. (2020). Integrating psychotherapy and psychopharmacology: Psychedelic-assisted psychotherapy and other combined treatments. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 13(6), 655–670. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1772054>
- Griffiths, Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>

- Grob, Danforth, A., Chopra, G., Hagerty, M., McKay, C., Halberstadt, A., & Greer, G. (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>
- Goodwin, G. M., Malievskaia, E., Fonzo, G. A., & Nemeroff, C. B. (2023). Must Psilocybin Always “Assist Psychotherapy”? *American Journal of Psychiatry*, appi.ajp.20221043. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20221043>
- Horton, D. M., Morrison, B., & Schmidt, J. (2021). Systematized Review of Psychotherapeutic Components of Psilocybin-Assisted Psychotherapy. *American Journal of Psychotherapy*, appi.psychotherapy.20200055. <https://doi.org/10.1176/appi.psychotherapy.20200055>
- Jacobs E. Transformative experience and informed consent to psychedelic-assisted psychotherapy. *Front Psychol*. 2023 May 26;14:1108333. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1108333. PMID: 37303902; PMCID: PMC10254809.
- Jardim, A. V., Jardim, D. V., Chaves, B. R., Steglich, M., Ot'alora G., M., Mithoefer, M. C., da Silveira, D. X., Tófoli, L. F., Ribeiro, S., Matthews, R., Doblin, R., & Schenberg, E. E. (2021). 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for victims of sexual abuse with severe post-traumatic stress disorder: An open label pilot study in Brazil. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 43(2), 181–185. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0980>
- 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>
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., Cosimano, M. P., & Griffiths, R. R. (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>
- Lewis, B. R., Garland, E. L., Byrne, K., Durns, T., Hendrick, J., Beck, A., & Thielking, P. (2023). HOPE: A Pilot Study of Psilocybin Enhanced Group Psychotherapy in Patients With Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 66(3), 258–269. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2023.06.006>
- Marks M, Brendel RW, Shachar C, Cohen IG. Essentials of Informed Consent to Psychedelic Medicine. *JAMA Psychiatry*. 2024;81(6):611–617. doi:10.1001/jamapsychiatry.2024.0184

- McCann, U. D., Szabo, Z., Seckin, E., Rosenblatt, P., Mathews, W. B., Ravert, H. T., Dannals, R. F., & Ricaurte, G. A. (2005). Quantitative PET Studies of the Serotonin Transporter in MDMA Users and Controls Using [^{11}C]McN5652 and [^{11}C]DASB. *Neuropsychopharmacology*, 30(9), 1741–1750. [psych. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300736](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300736)
- Mitchell, J. M., Ot'abora G., M., Van Der Kolk, B., Shannon, S., Bogenschutz, M., Gelfand, Y., Paleos, C., Nicholas, C. R., Quevedo, S., Balliett, B., Hamilton, S., Mithoefer, M., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Tzarfaty, K., Harrison, C., De Boer, A., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., & MAP2 Study Collaborator Group. (2023). MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: A randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591>
- Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Ot'abora G., M., Garas, W., Paleos, C., Gorman, I., Nicholas, C., Mithoefer, M., Carlin, S., Poulter, B., Mithoefer, A., Quevedo, S., Wells, G., Klaire, S. S., van der Kolk, B., Doblin, R. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: A randomized, doubleblind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*, 27(6), 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>
- Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., & Doblin, R. (2011). The safety and efficacy of $\pm$ 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: The first randomized controlled pilot study. *Journal of Psychopharmacology*, 25(4), 439–452. <https://doi.org/10.1177/0269881110378371>
- Mithoefer, M. C.. (2016). Manual for MDMA-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. Santa Cruz, CA: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies. Available online at: <https://maps.org/researcharchive/mdma/MDMA-Assisted-Psychotherapy-Treatment-Manual-Version719Aug15-FINAL.pdf>
- Monson, C. M., Wagner, A. C., Mithoefer, A. T., Liebman, R. E., Feduccia, A. A., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Doblin, R., & Mithoefer, M. C. (2020). MDMA-facilitated cognitive-behavioural conjoint therapy for posttraumatic stress disorder: An uncontrolled trial. *European Journal of Psychotraumatology*, 11(1), 1840123. <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1840123>

- Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., & Delgado, P. L. (2006). Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(11), 1735–1740. <https://doi.org/10.4088/JCP.v67n1110>
- Muller, F., Kraus, E., Holze, F., Becker, A., Ley, L., Schmid, Y., Vizeli, P., Liechti, M., & Borgwardt, S. (2022). Flashback phenomena after administration of LSD and psilocybin in controlled studies with healthy participants. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06066-z>
- Oehen, P., & Gasser, P. (2022). Using a MDMA- and LSD-Group Therapy Model in Clinical Practice in Switzerland and Highlighting the Treatment of Trauma-Related Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 863552. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.863552>
- Oehen, P., Traber, R., Widmer, V., & Schnyder, U. (2013). A randomized, controlled pilot study of MDMA ($\pm$ 3,4-Methylenedioxyamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Journal of Psychopharmacology*, 27(1), 40–52. <https://doi.org/10.1177/0269881112464827>
- Ot'alora G, M., Grigsby, J., Poulter, B., Van Derveer, J. W., Giron, S. G., Jerome, L., Feduccia, A. A., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., & Doblin, R. (2018). 3,4-Methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 32(12), 1295–1307. <https://doi.org/10.1177/0269881118806297>
- Palhano-Fontes, F., Barreto, D., Onias, H., Andrade, K. C., Novaes, M. M., Pessoa, J. A., Mota-Rolim, S. A., Osório, F. L., Sanches, R., dos Santos, R. G., Tófoli, L. F., de Oliveira Silveira, G., Yonamine, M., Riba, J., Santos, F. R., Silva-Junior, A. A., Alchieri, J. C., Galvão-Coelho, N. L., Lobão-Soares, B., ... Araújo, D. B. (2019). Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*, 49(4), 655–663. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001356>
- Page, L. A., Rehman, A., Syed, H., Forcer, K., & Campbell, G. (2021). The Readiness of Psychiatrists to Implement Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *Frontiers in psychiatry*, 12, 743599. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.743599>

- Peck, S. K., Shao, S., Gruen, T., Yang, K., Babakanian, A., Trim, J., Finn, D. M., & Kaye, W. H. (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>
- Pilecki, B., Luoma, J. B., Bathje, G. J., Rhea, J., & Narloch, V. F. (2021). Ethical and legal issues in psychedelic harm reduction and integration therapy. *Harm Reduction Journal*, 18(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s12954-021-00489-1>
- Pratt, B., Wild, V., Barasa, E., Kamuya, D., Gilson, L., Hendl, T., & Molyneux, S. (2020). Justice: A key consideration in health policy and systems research ethics. *BMJ Global Health*, 5(4), e001942. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2019-001942>
- Raison, C. L., Sanacora, G., Woolley, J., Heinzerling, K., Dunlop, B. W., Brown, R. T., Kakar, R., Hassman, M., Trivedi, R. P., Robison, R., Gukasyan, N., Nayak, S. M., Hu, X., O'Donnell, K. C., Kelmendi, B., Sloshower, J., Penn, A. D., Bradley, E., Kelly, D. F., Griffiths, R. R. (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>
- Rosenblat, J. D., Meshkat, S., Doyle, Z., Kaczmarek, E., Brudner, R. M., Kratiuk, K., Mansur, R. B., Schulz-Quach, C., Sethi, R., Abate, A., Ali, S., Bawks, J., Blainey, M. G., Brietzke, E., Cronin, V., Danilewitz, J., Dhawan, S., Di Fonzo, A., Di Fonzo, M., ... McIntyre, R. S. (2024). Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment resistant depression: A randomized clinical trial evaluating repeated doses of psilocybin. *Med*, 5(3), 190-200.e5.
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1165–1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
- Schmid, Y., Gasser, P., Oehen, P., & Liechti, M. E. (2021). Acute subjective effects in LSD- and MDMA-assisted psychotherapy. *Journal of Psychopharmacology*, 35(4), 362–374. <https://doi.org/10.1177/0269881120959604>

- Schrimmers, N., Brecksema, J. J., Smith-Apeldoorn, S. Y., Veraart, J., van den Brink, W., & Schoevers, R. A. (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>
- Sessa, B., Higbed, L., O'Brien, S., Durant, C., Sakal, C., Titheradge, D., Williams, T. M., Rose-Morris, A., Brew-Girard, E., Burrows, S., Wiseman, C., Wilson, S., Rickard, J., & Nutt, D. J. (2021). First study of safety and tolerability of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in patients with alcohol use disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 35(4), 375–383. <https://doi.org/10.1177/0269881121991792>
- Seybert, C., Schimmers, N., Silva, L., Brecksema, J. J., Veraart, J., Bessa, B. B., d'Orsi, D., Schoevers, R., & Oliveira-Maia, A. J. (in press). *Quality of reporting on psychological interventions in psychedelic treatments: A systematic review*.
- Seybert, C., Cotovio, G., Madeira, L., Ricou, M., Pires, A. M., & Oliveira-Maia, A. J. (2023). Psychedelic treatments for mental health conditions pose challenges for informed consent. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02378-5>
- Spravato_2022_01_03_REMS_Full.pdf*. (n.d.). Retrieved January 5, 2024, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/remis/Spravato_2022_01_03_REMS_Full.pdf
- Schneier, F. R., Feusner, J., Wheaton, M. G., Gomez, G. J., Cornejo, G., Naraindas, A. M., & Hellerstein, D. J. (2023). Pilot study of single-dose psilocybin for serotonin reuptake inhibitor-resistant body dysmorphic disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 161, 364–370. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.03.031>
- Sloshower, J., Skosnik, P. D., Safi-Aghdam, H., Pathania, S., Syed, S., Pittman, B., & D'Souza, D. C. (2023). Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: An exploratory placebo-controlled, fixed-order trial. *Journal of Psychopharmacology*, 37(7), 698–706. <https://doi.org/10.1177/02698811231154852>
- Swainson, J., Thomas, R. K., Archer, S., Chrenek, C., MacKay, M.-A., Baker, G., Dursun, S., Klassen, L. J., Chokka, P., & Demas, M. L. (2019). Esketamine for treatment resistant depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 19(10), 899–911. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1640604>

- von Rotz, R., Schindowski, E. M., Jungwirth, J., Schuldt, A., Rieser, N. M., Zahoranszky, K., Seifritz, E., Nowak, A., Nowak, P., Jäncke, L., Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (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>
- Yaden, D. B., Earp, D., Graziosi, M., Friedman-Wheeler, D., Luoma, J. B., & Johnson, M. W. (2022). Psychedelics and Psychotherapy: Cognitive-Behavioral Approaches as Default. In *Frontiers in Psychology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.873279>
- Thomas, G., Lucas, P., Capler, N., Tupper, K., & Martin, G. (2013). Ayahuasca-Assisted Therapy for Addiction: Results from a Preliminary Observational Study in Canada. *Current Drug Abuse Reviews*, 6(1), 30–42. <https://doi.org/10.2174/157339981130999990003>
- Van Oorsouw, K., Toennes, S. W., & Ramaekers, J. G. (2022). Therapeutic effect of an ayahuasca analogue in clinically depressed patients: A longitudinal observational study. *Psychopharmacology*, 239(6), 1839–1852. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-06046-9>



Conselho
Nacional de
Ética para as
Ciências da Vida



Champalimaud
Foundation



ORDEM DOS
FARMACÊUTICOS



ORDEM
DOS MÉDICOS



ORDEM
DOS
PSICÓLOGOS



SOCIEDADE PORTUGUESA
PSIQUIATRIA
SAÚDE MENTAL