



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Rafael Filipe de Oliveira Loureiro

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Psilocibina como tratamento de depressão e *distress* na doença oncológica” referente à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação do Dr. Paulo Monteiro e da Professora Doutora Maria José Gonçalves e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Rafael Filipe de Oliveira Loureiro

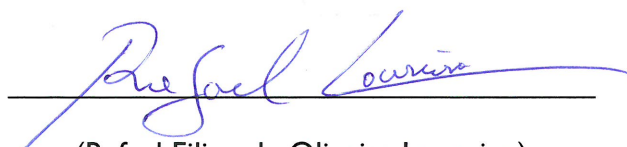
Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Psilocibina como tratamento de depressão e *distress* na doença oncológica” referente à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação do Dr. Paulo Monteiro e da Professora Doutora Maria José Gonçalves e apresentações à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Rafael Filipe de Oliveira Loureiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014213919, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Psilocibina como tratamento de depressão e *distress* na doença oncológica” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 17 de setembro de 2020.



(Rafael Filipe de Oliveira Loureiro)

*If most of us remain ignorant of ourselves,
it is because self-knowledge is painful
and we prefer the pleasures of illusion.*

Aldous Huxley

Agradecimentos

Aos meus queridos pais, por toda a confiança, apoio e amor que sempre me transmitiram, não podia imaginar a minha construção sem estas duas pessoas tão especiais no meu percurso, a quem agradeço tudo o que sou hoje.

À Margarida e ao Dylan, amigos extraordinários com que tive a oportunidade de me cruzar, que sempre me desafiaram a ser mais e nunca me congelar perante com um limite. São pessoas cruciais na minha evolução.

À minha segunda família, a Phartuna, por todos os momentos musicais e boémios, que tanto vincam em preservar a tradição, mas aplicada aos dias de hoje, mantendo um espírito com o qual raramente nos deparamos. Todos os momentos que me deram valorizaram o meu percurso académico.

Ao Grupo de Cordas, por terem sempre os braços abertos e a quererem também mais, procurando sempre grandes feitos. Nunca uma música como o Alecrim teve tanta intensidade como só vocês me puderam ensinar.

À Faculdade de Farmácia, que nos soube sempre lançar a audácia de sermos mais e melhores profissionais, diferenciando-nos como agentes de saúde pelo serviço que prestamos a todos os cidadãos. Fico imensamente grato por tudo o que esta casa me proporcionou ao longo destes anos de academia, sem dúvida que dão mais entanto a Coimbra.

A toda a equipa técnica da Farmácia São José, em especial ao Dr. Paulo Monteiro, deixo meu muito obrigado pelo acolhimento e a todo o auxílio prestado. Aqui pude crescer tanto profissionalmente como pessoalmente, com uma equipa fantástica que tanto enobrece o papel do Farmacêutico.

À Professora Doutora Maria José Gonçalves, pela confiança que em mim depositou na elaboração deste trabalho, assim como toda ajuda que me prestou.

E por último, a brisa do mar que tem sempre um farol para me ajudar a encontrar. Se estes anos foram de enormes aventuras, nada desta aprendizagem estaria completa sem ter a Maria Clara ao meu lado. És a minha maior inspiração. Obrigado por estares sempre presente, nos melhores e nos piores momentos. Sem ti, este percurso ficaria sempre incompleto.

Índice

Agradecimentos	4
Capítulo I Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	
Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução	8
2. Pontos Fortes.....	9
Organização.....	9
Diversidade de tarefas.....	10
Equipa.....	10
Gestão de resíduos.....	11
Robot.....	12
CashGuard.....	12
Formação contínua.....	13
Organização dos estagiários	13
3. Pontos Fracos	14
Aconselhamento em áreas específicas.....	14
Erros de stock.....	15
4. Oportunidades	15
Diversidade de atendimentos.....	15
Sifarma 2000®.....	16
Saúde mental.....	16
Atividades de dinamização	17
5. Ameaças	17
Receitas manuais.....	17
SARS-CoV-2	18
6. Conclusão	20
Referências	21
Capítulo II Monografia “Psilocibina como Tratamento de Depressão e Distress na Doença Oncológica”	
Lista de Abreviaturas	23
Resumo	24
Abstract.....	25
1. Introdução: Depressão.....	26
Patologia	26
Sintomatologia.....	27
Depressão e <i>distress</i> em contexto oncológico	30
Terapia farmacológica.....	31
Psicoterapia: Terapia Cognitivo-Comportamental.....	32
2. Cogumelos <i>Psilocybe</i> e psilocibina	34
Introdução.....	34
Psilocibina: molécula chave.....	35
Ação mecanística	36
Potencial terapêutico e ensaios clínicos.....	37
Segurança e limitações	43
3. Conclusão	46
Referências	47

Capítulo I
Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Lista de Abreviaturas

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

RSP – Receita Sem Papel

I. Introdução

O farmacêutico assume-se como um profissional de saúde dedicado ao medicamento e ao que lhe está associado, devendo afirmar a sua proximidade com os utentes e transmitir segurança, auxiliando-os em toda e qualquer dúvida. A sua atenção e o exercício desta atividade são dirigidos, essencialmente, ao doente ¹.

A farmácia comunitária é um espaço multifacetado onde se realizam diversas tarefas, como a dispensa de medicamentos, aconselhamento farmacêutico, administração de injetáveis, medição de parâmetros de saúde, entre outros. É, portanto, um espaço de saúde vital que zela por qualquer comunidade onde se insira.

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) tem a duração de 5 anos, os quais terminam com a realização de um período de estágio. Tive a oportunidade de estabelecer o meu primeiro contacto com o mundo profissional na área de farmácia comunitária, mais concretamente na Farmácia São José, localizada em Coimbra, sob a orientação do seu diretor técnico, o Dr. Paulo Monteiro, constituindo uma etapa de suma importância na transposição de todo o conhecimento que me foi transmitindo ao longo dos últimos anos, assim como um último momento de aprendizagem enquanto estudante da Universidade de Coimbra.

De seguida, apresento o meu relatório de estágio sob o formato de uma análise SWOT (do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), enumerando os pontos fortes e pontos fracos que informaram o desenrolar do meu estágio, assim como as oportunidades e as ameaças que pude experienciar, e cuja vivência, indubitavelmente, será determinante no meu percurso profissional.

Tabela I – Análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"> ○ Organização ○ Diversidade de tarefas ○ Equipa ○ Gestão de resíduos ○ <i>Robot</i> ○ <i>CashGuard</i> ○ Formação contínua ○ Organização dos estagiários 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Aconselhamento em áreas específicas ○ Erros de <i>stock</i>
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> ○ Diversidade de atendimentos ○ Sifarma 2000[®] ○ Saúde mental ○ Atividades de dinamização 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Receitas manuais ○ Sars-CoV-2

2. Pontos Fortes

Organização

A farmácia São José dispõe de um sistema de organização exímio, quer a nível da realização de tarefas, quer a nível de espaço. Existe um local para receber os utentes e realizar atendimentos ao balcão (designado de *front office*), salas mais privadas, dedicadas a medições de parâmetros de saúde e administração de injetáveis, um espaço para receber encomendas grandes vindas dos armazenistas, um pequeno laboratório destinado à preparação de manipulados, diversas zonas de armazenamento de produtos e ainda um escritório amplo (designado de *back office*) onde se concretizam os aspetos mais logísticos da gestão da farmácia, como: a realização de devoluções, gestão de campanhas promocionais e a formação e reunião com os representantes de diferentes marcas. Todas estas zonas se encontram devidamente limpas e organizadas, de modo a facilitar as tarefas aí executadas.

No *back office*, as tarefas são realizadas de maneira a que possa existir sempre continuidade por outros colaboradores caso seja necessário, dispondo de um código simples e intuitivo que permite informar, por exemplo, se a encomenda que está a ser rececionada já

foi verificada, se já se apurou que corresponde ao encomendado e se já foi realizado o seu registo no sistema informático.

Os produtos da farmácia encontram-se devidamente distribuídos, tornando a sua procura fácil e rápida. Enquanto que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) se encontram armazenados no *robot*, os restantes produtos distribuem-se tanto pelo seu volume como pela sua função, havendo zonas próprias para armazenar determinados tipos de produtos (como embalagens grandes), e dispondo dos produtos com maior saída atrás dos balcões de atendimento.

Esta distribuição tornou-se uma mais-valia para poder realizar atendimentos sem provocar uma demora excessiva ao utente, demonstrando que a organização de uma farmácia assume um papel preponderante no que toca ao seu bom funcionamento.

Diversidade de tarefas

A farmácia São José proporcionou-me a oportunidade de intervir na maioria das tarefas que um farmacêutico pode desempenhar neste contexto. Durante o meu tempo de estágio, surgiram oportunidades para executar as mais diversas tarefas que englobam o circuito do medicamento dentro de uma farmácia comunitária, possibilitando-me cimentar muitos conceitos de uma forma holística e aplicar os conteúdos teóricos até então assimilados no curso.

Tais tarefas incluíram: o atendimento ao balcão e aconselhamento farmacêutico; a realização de encomendas, quer instantâneas pelo Sifarma 2000®, quer realizadas diretamente às indústrias por telefone ou *email*, e posterior receção destas; verificação de *stocks* e prazos de validade do inventário; realização de devoluções e quebras; estruturação e elaboração de expositores; medição de parâmetros como tensão arterial e glicémia; verificação do receituário; concretização de manipulados.

Os elementos da equipa da farmácia procuraram que todos os estagiários praticassem todas as tarefas supramencionadas, oferecendo-nos uma formação completa que nos prepara para qualquer situação que tenhamos de vir a desempenhar no futuro.

Equipa

Saber trabalhar em equipa é um ponto fulcral de qualquer profissão e, ao longo do meu estágio, tive oportunidade de testemunhar a concretização desta frase que tanto ouvimos

dizer. A Farmácia São José dispõe de uma equipa multifacetada: cada elemento desta cumpre funções numa área que lhe é mais específica; no entanto, são capazes de realizar qualquer uma das tarefas caso seja necessário. Existem profissionais que estão mais dirigidos para receber as inúmeras encomendas que dão entrada durante o dia, outros que tratam dos aspetos de foro logístico e ainda os elementos que se dedicam a realizar atendimentos nos balcões. Alguns profissionais tomam valências mais específicas, como a preparação de manipulados, revisão do receituário e ainda a supervisão e organização dos documentos de medicamentos psicotrópicos.

Tive a oportunidade de contactar com todos, sendo que foi uma mais-valia poder aprofundar os conhecimentos em cada tarefa. Estavam disponíveis prontamente para esclarecer toda e qualquer dúvida, transmitindo-me uma forte sensação de segurança. Nas primeiras semanas, em que realizei atendimentos pela primeira vez e que fui confrontado com dúvidas e aconselhamentos perante utentes, os colaboradores da farmácia estiveram sempre ao meu lado, garantindo-me plena confiança nas minhas capacidades para executar atendimentos. Souberam sempre sugerir-me conselhos para me aprimorar enquanto profissional.

Tiveram também o cuidado de nos instruir acerca das perguntas-chave que devemos levantar e como devemos proceder de maneira a realizar um atendimento de excelência.

Destaco, ainda, o excelente exemplo que os profissionais que aqui trabalham demonstram no calor humano que transmitem aos utentes, adotando uma postura de sensibilidade e compreensão que todos devemos ter em conta, enobrecendo o nosso papel enquanto profissionais de saúde próximos das populações.

Gestão de resíduos

Ao ter contacto com uma farmácia comunitária, apercebi-me da grande quantidade de resíduos que esta pode gerar, como folhas de faturas para cada encomenda, imensas tiras de plástico que permitem que estas sejam invioláveis, inúmeras caixas de cartão para transportar encomendas diretas e expositores, entre outros.

Num século onde cada vez mais é impreterível existir uma consciencialização para reduzir a poluição a nível global, não podia ficar mais contente ao observar que a produção de lixo pode ser gerida de uma maneira eficiente, minimizando o seu impacto ambiental. A Farmácia São José tem isto em atenção, disponibilizando vários pontos na farmácia para se conseguir encaminhar os resíduos para a devida reciclagem, assim como reaproveitar outros.

É também incentivado aos utentes que recorrem habitualmente à farmácia a reutilizarem os seus sacos.

A farmácia dispõe ainda do serviço VALORMED, programa que permite aos utentes depositarem medicamentos que já não utilizam ou que se encontram com o prazo de validade expirado, assim como simplesmente as suas embalagens ou radiografias antigas. Este tipo de iniciativa é bastante proveitosa, dado que se trata de um resíduo classificado como “especial”, sendo que a sua recolha e processamento deve ser realizada em locais adequados ².

Robot

O *robot* de armazenamento que se encontra instalado na farmácia acaba por ser altamente vantajoso. Ele permite recolher informações facilmente acerca do *stock* e de prazos de validade dos medicamentos, otimizar o espaço de arrumação, dado que os MSRM ocupam um volume considerável e, ainda, facilitar os atendimentos, uma vez que diminui a probabilidade de ocorrerem erros aquando da sua dispensa.

Permite ainda que se faça um aconselhamento farmacêutico mais intensivo, pois reduz o tempo de ir buscar a embalagem manualmente, abrindo a oportunidade de comunicar e prestar informações adicionais enquanto aguardamos que esta chegue ao nosso balcão. No decorrer do meu estágio, este tempo tornou-se precioso, proporcionando-me um momento para refletir e aconselhar melhor os utentes.

Até a própria tarefa de abastecer o *robot* se revelou enriquecedora, principalmente nas primeiras semanas, pois foi uma oportunidade para dar uma vista mais atenciosa aos medicamentos que circulam numa farmácia, podendo associar nomes comerciais mais conhecidos às substâncias ativas que estão disponíveis, familiarizando-me com estes.

CashGuard

A farmácia dispõe de uma unidade *CashGuard*, sendo este um dispositivo que recebe dinheiro de forma automatizada e realiza os trocos correspondentes. Este permite ainda ter um maior controlo sobre o dinheiro recebido, pois regista individualmente cada entrada, agilizando o processo de detetar falhas que decorram de todas as vendas efetuadas num dia, possibilitando facilmente a sua posterior correção.

Antes de começar o meu estágio, um dos receios que me preocupava era esta valência da profissão farmacêutica, pois queria dirigir toda a minha atenção para o atendimento e

aconselhamento, mas não podia deixar de notar que a realização de trocos e manipulação de dinheiro constituiriam uma fonte de erro adicional da qual não tinha nenhuma prática. Felizmente, o *CashGuard* que a farmácia utiliza permitiu-me encarar este assunto com maior facilidade e segurança, constituindo um ponto positivo do meu percurso.

Formação contínua

A farmácia São José realiza, frequentemente, formações que visam manter e expandir os conhecimentos de aconselhamento em vários produtos, nomeadamente de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Foi-nos dada oportunidade de participar nestes, que decorreram tanto dentro da farmácia na zona de escritório, organizadas por grupos, de forma a não perturbar o normal funcionamento desta, tanto como externamente, como uma formação da Arkopharma que decorreu no hotel Vila Galé na qual os estagiários foram convidados a participar.

Apesar de o MICF ser um curso bastante completo, não é possível transmitir-nos conhecimentos acerca de todos os produtos que existem no mercado, até porque este é renovado frequentemente. Assistir às formações que aqui se realizam permitiu-me ter contacto e informação acerca de produtos dos quais ainda não possuía grande domínio, como as etapas do plano de cessação tabágica da Niquitin, ou a gama de suplementos naturais da PharmaNord, assim como as alternativas alimentares da Easyslim.

Acredito que este tipo de iniciativas seja vital ao desempenho da função de farmacêutico numa farmácia comunitária, pois é crucial mantermos uma postura de aprendizagem contínua, de modo a que consigamos encontrar sempre a melhor solução para qualquer problema que o utente nos apresente.

Organização dos estagiários

A farmácia São José acolhe bastantes estagiários, dado tratar-se de uma farmácia com uma área considerável e com um grande fluxo de utentes.

Logo no primeiro dia, fomos recebidos atenciosamente, sendo realizada uma pequena reunião e divisão dos estagiários por dois grupos: enquanto que um grupo passaria a manhã a trabalhar no *back office*, o outro estaria na receção da farmácia, sendo que na parte da tarde invertiam. Este tipo de divisão permitiu haver um número de estagiários adequado para cada zona, facilitando a aquisição de conhecimentos das tarefas aí realizadas de uma forma bastante

profícua, assim como obter o devido acompanhamento por parte dos farmacêuticos para qualquer questão.

3. Pontos Fracos

Aconselhamento em áreas específicas

Como referido anteriormente, o curso de MICEF proporciona-nos conhecimentos para abordarmos a maior parte das situações com confiança. No entanto, durante a realização do meu estágio, fui confrontado com dúvidas e pedidos acerca de produtos que revelaram ser difíceis de atender. A título, refiro principalmente produtos veterinários pois, muitas vezes, desconhecia tanto substâncias ativas como os nomes comerciais, assim como as diferentes posologias para poder recomendar com a maior segurança e autonomia.

A área da dermocosmética também levantou alguns obstáculos. Apesar de ser lecionada a cadeira de Dermocosmética no MICEF, tive dificuldade em aplicar os conceitos aí retidos num contexto real de trabalho, dado existir uma extensa variedade de produtos e marcas. Certas situações, que à primeira vista parecem triviais, também se mostraram complicadas, como o aconselhamento de protetores solares, uma vez que existe uma grande oferta destes, assim como a existência de novas texturas e formulações das quais não tinha nenhum enquadramento teórico.

Tive, ainda, alguma dificuldade em aconselhar alguns dispositivos médicos, nomeadamente produtos ortopédicos pois, muitas vezes, os utentes procuravam produtos com os quais estava muito pouco familiarizado.

Contudo, reitero que a equipa da farmácia procurou colmatar e ajudar-me em todas as situações, permitindo-me dominar novos conceitos. No entanto, demarco este como um ponto negativo no meu estágio, condicionando a minha independência quando era confrontado pelos utentes.

Erros de stock

Apesar de não ocorrerem muito frequentemente, deparei-me com alguns erros do *stock* em alguns medicamentos durante os atendimentos.

Por vezes, enquanto tinha uma receita inserida no Sifarma 2000®, o sistema informava-me que determinado medicamento de determinado laboratório estaria disponível. Como, por vezes, os medicamentos não eram dispensados pelo *robot* por já ter sido efetuada a sua receção, mas ainda não terem sido introduzidos no mesmo, deveríamos deslocar-nos ao piso superior, pois estaria na zona junto ao *robot*.

Por vezes, estes medicamentos não se encontravam aí e, não estando em mais nenhum local da farmácia, tratava-se de um erro de *stock*. Este era prontamente anotado num documento informático para que pudesse posteriormente ser efetuada a sua correção.

Não obstante, tornava-se constrangedor regressar ao utente e informá-lo que, afinal, não tínhamos esse medicamento disponível no momento pois, enquanto que alguns utentes se mostravam compreensíveis, outros demonstravam alguma desconfiança com o sucedido. Este ponto fraco terá, em parte, condicionado a minha relação com os utentes durante o atendimento.

4. Oportunidades

Diversidade de atendimentos

A população que se dirige à Farmácia São José é bastante heterogénea. Devido ao seu alargado horário de funcionamento e à sua localização, perto do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) assim como de diversas clínicas médicas, pude ser confrontado com situações bastante diversas.

Muitos utentes vinham encaminhados das urgências dos CHUC, em que, por exemplo, se tornava oportuno lembrar a correta toma de antibióticos mas, como se tratava de um local de passagem, este tipo de utentes requeria um atendimento mais célere. Outros utentes já recorriam a esta farmácia regularmente, nomeadamente a população mais idosa, a qual exigia atendimentos mais demorados de modo a conseguir esclarecer as dúvidas que traziam acerca da sua medicação.

Esta variedade no perfil de utentes que atendi permitiu-me melhorar a minha postura perante o perfil da pessoa que se apresentava à minha frente, tornando-se uma oportunidade para me tornar mais flexível enquanto realizo atendimentos.

Sifarma 2000®

O programa informático de referência utilizado em farmácia comunitária revelou-se uma oportunidade para adquirir e fomentar conhecimentos. Este apresenta um *layout* relativamente intuitivo para se trabalhar, com uma capacidade enorme para realizar todas as tarefas informáticas necessárias ao bom funcionamento de uma farmácia comunitária. Apresenta as informações sobre cada medicamento e substância ativa de uma forma simplificada, mas pragmática, tornando possível esclarecer facilmente dúvidas sem necessitar de um acesso ao Resumo das Características do Medicamento (RCM).

Saúde mental

Durante a realização do meu estágio, não pude deixar de notar que muitos dos utentes que se dirigem à farmácia fazem-no para levantar medicamentos do foro psiquiátrico, nomeadamente antidepressivos e ansiolíticos. Enquanto que alguns utentes pareciam confiantes aquando da sua aquisição, não pude deixar de notar que outros mostravam alguns sinais de fragilidade, assim como levantavam dúvidas ou queixas quanto à eficácia dos mesmos, demonstrando alguma resistência em seguir a medicação prescrita.

Encontrei no atendimento farmacêutico uma boa oportunidade para discutir levemente esta temática com estes utentes. Constatei que, bastantes, nomeadamente idosos, estavam muito recetivos a discutir as suas preocupações em relação a esta medicação comigo, tendo conseguido desmistificar o funcionamento de alguns destes medicamentos, como a demora de algumas classes em mostrar resultados³. Consegui, ainda, salientar a importância de realizar terapia psicológica associada a estes tratamentos, assim como encorajar mudanças de comportamento que trazem benefício à saúde mental.

Este tipo de compreensão torna-se vital para estes utentes, ajudando-os a superarem e a conviverem melhor com os seus problemas de saúde mental, constituindo-se também como uma oportunidade para mim com vista a melhorar a minha interação com os mesmos.

Atividades de dinamização

O meu estágio englobou uma data festiva, o Dia de São Valentim a 14 de fevereiro. Neste dia, tive a possibilidade de unir a minha atividade profissional com outra paixão do meu foro pessoal, a música.

Após instalar um piano num local da farmácia que não impedisse o normal funcionamento desta, assim como adequar o volume de modo a não perturbar a comunicação com os utentes, passei um dia a intercalar atendimentos a utentes com pequenos momentos musicais de cariz romântico. Os utentes que se dirigiam ao seu espaço de saúde habitualmente para levantarem a sua medicação tiveram um pequeno mimo. Foi-me muito enriquecedor aperceber-me de que alguns entravam de uma maneira apática, mas deixavam as portas da farmácia com um sorriso.

Este tipo de dinamização permitiu-me constatar que posso fazer uso das minhas competências extraprofissionais para diferenciar a farmácia, podendo aligeirar o estado de espírito de alguns utentes. É importante lembrar que uma farmácia não é um local que deva ser associado a doença, mas sim a saúde.

5. Ameaças

Receitas manuais

Desde 2015, tem vindo a ser implementado o sistema de Desmaterialização Eletrónica da Receita, que visa a substituição das receitas manuais por Receitas Sem Papel (RSP) através do envio de dados em circuito eletrónico. Esta procura trazer uma maior segurança para profissionais e utentes, diminuindo simultaneamente situações fraudulentas. Apresentam ainda a vantagem de não serem descartadas após ser feita a dispensa de alguns dos medicamentos que aí se encontram, permitindo dar a escolha ao utente se pretende optar por levantar apenas parte destes, possibilitando a dispensa dos restantes num dia diferente ⁴.

A maior parte das receitas que dispensei durante a realização do meu estágio apresentavam-se sob a forma de RSP; no entanto, pontualmente, fui confrontado com receitas manuais. Estas apresentaram-me algumas dificuldades, tais como a sua escrita, que muitas vezes se compunha de uma forma dificilmente legível, sendo necessário pedir auxílio a outros colaboradores de forma a dispensar o correto medicamento de uma forma inequívoca. Constatei também que, frequentemente, estas encontravam-se preenchidas incorretamente

ou de forma incompleta, comprometendo a dispensa de medicamentos aos utentes ou a sua devida participação por entidades como o Sistema Nacional de Saúde, sendo necessário contactar o médico responsável pela receita.

SARS-CoV-2

O presente ano de 2020 ficou marcado pela ocorrência de uma pandemia que rapidamente se alastrou a uma escala global, causada pelo coronavírus SARS-Cov-2, agente patogénico causador da doença COVID-19. Este acontecimento obrigou-nos, enquanto sociedade, a mudarmos drasticamente a forma como vivemos e passamos o dia-a-dia, adotando novas regras comportamentais em prol da saúde pública, não sendo o exercício farmacêutico exceção disto.

Nas primeiras semanas, foram difundidas diversas informações falsas, decorrentes da histeria que se fez viver. Enquanto estagiário em farmácia comunitária, ocupei uma posição privilegiada para comunicar e educar os nossos utentes, desmistificando muita desta informação. Apesar deste ponto positivo, foram levantados alguns obstáculos à realização do meu estágio.

No início da pandemia, foi notório o aumento de procura de produtos como máscaras de proteção individual e soluções alcoólicas desinfetantes. Este aumento exacerbado conduziu a alguma dificuldade em conseguir satisfazer todos os pedidos, dado que os fornecedores também começaram a ficar sem estes bens. Esta procura vertiginosa obrigou-nos a adquirir a fornecedores cujos preços não eram os mais apelativos, traduzindo-se num aumento de preço para os utentes. Este fato foi alvo de queixa recorrente pelos mesmos, sendo difícil de aceitar que eram os únicos preços que a farmácia conseguia praticar de modo a ser sustentável, tendo gerado alguma desconfiança por parte dos utentes e comprometendo a boa imagem do farmacêutico.

O meu estágio esteve também suspenso durante aproximadamente dois meses, o que constituiu uma quebra na aprendizagem contínua que tinha vindo a desenvolver. Apesar de já ter alguma prática, tive alguma dificuldade em retomar o estágio, pois tive de me adaptar perante as novas circunstâncias. Certos protocolos que se tinham tornado rotineiros exigiam agora novos cuidados que não podiam ser descartados.

Foram tomadas bastantes medidas de forma a proteger os utentes e a equipa da farmácia, como o uso obrigatório da máscara, desinfeção recorrente das mãos e balcões e instalação de

painéis acrílicos. Estes últimos tornavam a comunicação com o utente um pouco mais complicada, acrescida do uso da máscara, dado que muitos dos utentes são idosos que apresentam algum problema auditivo, sendo-me obrigado a falar mais alto, tentando manter em simultâneo a confidencialidade com o utente.

A ocupação/ número de utentes em simultâneo no interior da farmácia também foi bastante reduzida, assim como o número de balcões em serviço. Este constrangimento gerou filas de espera em horas de maior afluência, constituindo alguma pressão para realizar os atendimentos de uma forma mais célere sem descurar um atendimento de excelência.

6. Conclusão

Não podia estar mais satisfeito por finalizar o meu estágio em farmácia comunitária na Farmácia São José. Posso agora olhar para trás nestes quatro meses e observar a minha evolução, desde o primeiro dia em que comecei a familiarizar-me com o Sifarma 2000®, até ao último, onde já realizava atendimentos de uma forma completamente autónoma e confiante. Sem dúvida que foi uma experiência bastante enriquecedora, onde pude aplicar muitos dos conhecimentos que o MICF e a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra me ofereceram nestes últimos anos, permitindo-me ter domínio nesta adaptação ao mundo profissional. Superou as minhas expectativas, na medida em que cada atendimento é diferente, devido à variação da medicação, das queixas apresentadas ou do perfil de utente que se apresenta. Consegui reter muitos conceitos que apenas são observáveis na prática.

Apesar de cada vez mais os MNSRM estarem disponíveis noutros estabelecimentos, assim como o aparecimento de dietéticas com produtos naturais, é na farmácia comunitária que os utentes são atendidos por um profissional altamente dedicado a eles e ao medicamento. Pude observar e compreender melhor o papel do Farmacêutico enquanto pessoa próxima do seu utente e que zela pela sua saúde.

Resta-me agradecer a toda a equipa técnica, por terem sido um excelente exemplo para mim, demonstrando-me o que aspiro ser.

Referências

1. Ordem dos Farmacêuticos – **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. (Consultado a 2 de setembro de 2020), disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
2. VALORMED – **PROCESSO**. (Consultado a 2 de setembro de 2020), disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/8/processo>
3. LI, XIAOHUA; FRYE, MARK A.; SHELTON, RICHARD C. – **Review of pharmacological treatment in mood disorders and future directions for drug development**. *Neuropsychopharmacology*. 37:1 (2012) 77–101.
4. Ministério da Saúde – **Receita sem Papel**. (Consultado a 3 de setembro 2020), disponível em: <https://pem.spms.min-saude.pt/receita-sem-papel/>

Capítulo II

Monografia

**“Psilocibina como Tratamento de Depressão e
Distress na Doença Oncológica”**

Lista de Abreviaturas

5D-ASC – Perfil de 5-Dimensões de Estados Alterados de Consciência (*5-Dimension Altered States of Consciousness Profile*)

APT – Terapia Psicológica Adjuvante (*Adjuvant Psychological Therapy*)

BDI – Inventário da Depressão de Beck (*Beck Depression Inventory*)

DMT – Dimetiltriptamina

FDA – *Food and Drug Administration*

GRID-HAMD – Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton-GRID

HADS – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)

HAM-A – Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton

LSD – Dietilamida do ácido lisérgico

POMS – Perfil de Estados Emocionais (*Profile of Mood States*)

SIGH-A – Guia de Entrevista Estruturada da Escala da Avaliação de Ansiedade de Hamilton

SSRI – Inibidor seletivo da recaptção de serotonina

STAI – Inventário de Estado-Traço de Ansiedade (*State-trait Anxiety Inventory*)

Resumo

A depressão constitui uma patologia do foro psicológico com uma prevalência bastante alta na sociedade moderna. Trata-se de uma doença multifatorial que causa grande incapacidade nos seus portadores, sendo bastante comum desenvolver depressão e outra sintomatologia associada, como *distress* psicológico e ansiedade, em doenças em estado avançado como a doença oncológica, o que se traduz numa agravante ao estado físico dos doentes que produz uma maior morbidade e mortalidade.

Atualmente, não se encontra disponível medicação específica para o tratamento destas complicações da saúde mental na população de doentes oncológicos, sendo comum na prática clínica o seu tratamento com antidepressivos farmacológicos, embora a eficácia destes não esteja bem estabelecida. É, portanto, imperativo procurar novas abordagens terapêuticas.

Ao longo da última década, têm sido realizados ensaios clínicos com psilocibina, um alcaloide presente em cogumelos do género *Psilocybe*, que têm demonstrado resultados bastante promissores quanto às suas propriedades antidepressivas e ansiolíticas. Este tratamento junta um agente farmacológico com sessões de psicoterapia, procurando proporcionar uma abordagem holística.

Palavras-chave: depressão, *distress*, cancro, psilocibina, *psilocybe*.

Abstract

Depression is a psychological condition which has a very high prevalence in modern society. It is a multifactorial disease that causes great disability, being fairly common to develop depression and other associated symptoms, such as psychological distress and anxiety, in advanced diseases such as oncological disease, which could worsen the physical condition of patients, leading up to greater morbidity and mortality.

Currently, there is no specific medication available for the treatment of these mental health complications in the population of cancer patients, so it is usual to use pharmacological antidepressants in its treatment in clinical practice, although their effectiveness is not well established. Therefore, it is urgent to research new therapeutic approaches.

Over the past decade, clinical trials have been carried out with psilocybin, an alkaloid present in mushrooms of the genus *Psilocybe*, which have shown very promising results regarding its antidepressant and anxiolytic qualities. This treatment combines a pharmacological agent with psychotherapy sessions, seeking to provide a holistic approach.

Keywords: depression, distress, cancer, psilocybin, *psilocybe*.

I. Introdução: Depressão

Patologia

A Organização Mundial de Saúde define a saúde como um pleno bem-estar físico, mental e social, não se cingindo apenas à ausência de doença ou enfermidade. Ela integra a saúde mental como uma parte essencial da saúde que pode ser afetada por um conjunto de fatores socioeconômicos que necessitam de ser abordados com estratégias para a sua promoção, prevenção, tratamento e recuperação. As perturbações mentais afetam e são afetadas por outras doenças, nomeadamente o cancro, tornando imperativo mobilizar recursos e serviços comuns para o seu tratamento ¹.

De todas as formas de doença que são conhecidas para a humanidade, a depressão é a patologia que mais sofrimento causou em milénios ². Estima-se que apresente uma prevalência anual de 6% na população mundial ³, sendo que o risco de desenvolver depressão ao longo da vida é de 15 a 18%, indicando que quase uma em cada cinco pessoas experienciam um episódio depressivo em algum ponto da sua vida ⁴.

Ademais, é uma das doenças, no mundo, que causa maior incapacidade, representando 11% do total de anos vividos com incapacidade a nível global, e está associada também a uma mortalidade elevada, sendo que quem apresenta uma depressão *major* tem uma probabilidade de 40 a 60% de morrer prematuramente quando comparada com a população geral, muitas vezes por menosprezar o tratamento de patologias secundárias, como o cancro, diabetes e doença cardiovascular ¹.

Acaba, portanto, por ser uma doença que afeta bastantes indivíduos, trazendo-lhes uma disfunção na realização das suas atividades diárias, sendo que este funcionamento pode ser retomado ao seu estado pré-mórbido, após conseguir tratar-se a sintomatologia depressiva, tornando-se imperativo o seu tratamento ⁵.

No entanto, este apresenta como principais desafios a própria heterogeneidade da doença, todo o estigma social que a rodeia e o fracasso em encontrar tratamentos mais eficazes. Este último deriva do facto de não se conhecer inteiramente a sua fisiopatologia e a etiopatogenia, essenciais para estabelecer novas abordagens terapêuticas ⁴.

Sintomatologia

Atualmente, a maior parte das pessoas que apresentam depressão, inicialmente, descrevem que se sentem miseráveis, sem sentimento de esperança, com uma preocupação excessiva quanto aos seus problemas e, ainda, desespero ⁶. Estas alterações podem também fazer-se notar nas ações, reações ou na própria atitude quanto à vida do indivíduo, como a perda de objetivos a realizar e o desinteresse no desenrolar da sua vida, sendo que muitas vezes o que mais sobressai é, em traços gerais, a perda de perspectiva do futuro e o significado fútil que a vida em si passa a desempenhar ⁶.

Segundo Beck, a depressão pode ser definida por um conjunto de atributos, apresentando-se variáveis tanto em intensidade como em presença nos doentes: uma alteração específica no estado de humor (como: tristeza, apatia, solidão), um autoconceito negativo, aparecimento de desejos autopunitivos e regressivos (como: desejos de fugir, esconder-se ou até mesmo consumir suicídio), estados vegetativos (como: insónia, perda de libido, anorexia) e uma mudança anormal no nível de atividade do indivíduo (que pode traduzir-se tanto em mais letargia como em agitação) ⁶.

Os doentes com depressão tendem a perceber os acontecimentos de uma forma negativa e focando-se mais nesta, ao invés de uma forma positiva. Da mesma forma, quando se recordam de certas memórias, acabam por as interpretar à luz deste prisma pessimista, evocando também emoções negativas. Este tipo de enviesamento é descrito na psicologia como enviesamento emocional negativo (*negative affective bias*) ⁷. Teoriza-se que esta primazia de sentimentos negativos face aos positivos acaba por reforçar também os sentimentos e crenças depressivos, podendo determinar, à partida, a sua reação a situações do dia-a-dia, tendo um determinante papel na evolução dos sintomas depressivos ao longo do tempo ⁸. Este enviesamento pode ser detetado no reconhecimento de expressões alegres: quando confrontados com imagens de expressões faciais com vários graus de felicidade ou de tristeza, os doentes deprimidos apresentam dificuldades em reconhecer caras alegres, sendo necessária uma maior intensidade de emoção positiva para esta ser reconhecida como tal ⁹.

Estudos demonstram que doentes tratados com fármacos antidepressivos, como a reboxetina, reconhecem mais facilmente expressões faciais alegres, sendo que a sua percepção do que é positivo (“feliz”) é modificada, pois estes alteram a forma como a informação é processada cognitivamente, levando a um efeito positivo no seu comportamento emocional ⁷.



Figura I - Exemplo de expressões faciais apresentadas na Bateria de teste emocional PIVital® Oxford. (Adaptado de ⁷)

Outro sintoma bastante frequente manifestado por estes doentes são os próprios sentimentos que vão experienciando em si próprios, sendo que, muitas vezes, estes têm um peso bastante negativo. Apesar de já ser exteriorizado nos seus pensamentos e ações, esta negatividade, quando está dirigida à própria pessoa, manifesta-se com a falta de autoestima referida anteriormente que, nos casos mais severos, pode revelar-se no desapontamento de si mesmos (em pensamentos como “desiludo os outros, não consigo cumprir as expectativas que têm de mim”) mas, em casos mais graves, pode mesmo tornar-se num ódio por si mesmo, tendo, muitas vezes, repercussões físicas, dado que muitos acabam por consumir este sentimento numa atitude autodestrutiva, levando-os ao pensamento de que nem sequer merecem viver ⁶.

Um ponto chave, e unificador de quase todas as formas de depressão, dado que está reportado como um sintoma em cerca de 92 por cento da análise descrita no livro de Beck, é a perda de gratificação nas ações do dia-a-dia. Inicialmente, os indivíduos portadores de depressão começam por perder o sentido de gratificação nas tarefas que se veem obrigados a realizar diariamente, as tarefas que exigem maior responsabilidade e foco do indivíduo, como a sua carreira profissional. O fracasso em extrair sucesso destas tarefas é, então, compensado com uma maior prática de comportamentos recreativos e lúdicos, que evocam uma menor sensação de responsabilidade e obrigação por parte deles. Inicialmente, é uma estratégia que consegue trazer alguma satisfação na vida, tão necessária, dado que esta começa a escassear, mas, eventualmente, pode virar-se contra o próprio doente – também está demonstrado que, ao longo do tempo, este escape também começa a regredir no grau de gratificação que proporciona. Nos casos de depressão severa, tanto atividades que exijam responsabilidade como atividades lúdicas não trazem qualquer sentimento de gratificação ao doente, podendo este perder a própria gratificação em necessidades básicas humanas, quer sejam elas a

alimentação, o desejo sexual, ou até a própria sensação de amor e amizade que, antes, mantinham as suas relações com os que os rodeiam ⁶.

Por conseguinte, esta perda de gratificação é, habitualmente, acompanhada de uma perda ou deterioração de laços afetivos com as pessoas que os rodeiam. Em casos mais leves, é relatada alguma perda no entusiasmo que as atividades sociais suscitam no doente, mas, à medida que progredimos para casos mais severos, a perda de interesse ou dos sentimentos positivos que a experiência social transporta é gradualmente substituída por um sentimento de pura indiferença. Esta indiferença, refletida em apatia com quem os rodeia, acaba por ser relatada como uma das maiores barreiras ao relacionamento interpessoal ⁶.

Apesar de alguns doentes com depressão confessarem que ainda têm necessidade e dependência das pessoas mais próximas, muitos descrevem que esta apatia os impede de efetivarem alguma abordagem pessoal: maridos que relatam não sentirem mais amor pelas suas esposas, ou pelos seus próprios filhos, a título de exemplo, sendo que, noutros casos, esta apatia acaba por evoluir até mesmo para ódio e escárnio, situação que muitos doentes recuperados acabam por normalizar após um tratamento de sucesso ⁶.

A nível cognitivo, a depressão apresenta também as suas manifestações, sendo que é relevante destacar duas delas. Os pacientes deprimidos relatam, com elevada frequência, a diminuição da sua autoestima, o que se apresenta como um sintoma característico da depressão. Eles veem-se como sendo inferiores, no que toca a atributos que lhes são especificamente importantes, como a inteligência, habilidades, popularidade, beleza, entre muitos outros ⁶.

Na sua forma mais ligeira, verifica-se que os doentes acabam por atribuir todas as suas falhas e os seus erros à sua própria incapacidade; nesse caso, cabe ao seu psicoterapeuta tentar demonstrar-lhes que estão apenas a ter uma reação excessiva a esses erros, debatendo com o doente argumentos realistas e plausíveis, de forma a trazê-lo um pouco mais à realidade. Em casos mais sérios, este tipo de abordagem encontra muitos mais obstáculos por parte do doente, sendo que qualquer aumento do pensamento realístico quanto a ele próprio tende a ser temporário e transitório ⁶.

Outro conceito que nos é de extrema relevância é o sintoma que, na análise de BECK (2009), apresentou uma elevada correlação com os valores clínicos da depressão: uma visão negativa sobre as expectativas de si mesmo.

Os indivíduos deprimidos tendem a pensar sempre no pior, formando juízos pessimistas quanto ao seu futuro. Tendem a pensar que todas as situações só podem piorar, sendo que

esta cortina negativa acaba por convergir noutros aspetos da depressão falados anteriormente, como a falta de motivação para realizar tarefas ou a diminuição da sua autoestima. É um aspeto de extrema relevância pois está associado a fraca adesão terapêutica, dado que, à partida, já têm a crença de que um psicólogo não os vai conseguir ajudar verdadeiramente, ou que a terapia farmacológica só lhes irá agravar a sua situação. Muita desta negatividade impõe-se, então, como um dos principais obstáculos ao sucesso da terapia, sendo até descrita por amigos e familiares como um fator gerador de frustração, enquanto tentam ajudar a pessoa ⁶.

Depressão e *distress* em contexto oncológico

A depressão apresenta-se altamente prevalente num contexto de doença oncológica, sendo que estes doentes apresentam uma prevalência 2 a 3 vezes maior do que a população em geral. Apesar de esta ser elevada em qualquer fase da doença, existe também uma alta taxa de *distress*, ou seja, sofrimento/angústia emocional, e depressão nas suas fases mais avançadas ¹⁰.

Entende-se por *distress* uma experiência emocional multifatorial de natureza psicológica, social e/ou espiritual. Define-se num espectro contínuo que pode englobar desde sentimentos normais de vulnerabilidade, tristeza e medo, até problemas que possam ser incapacitantes como: depressão, ansiedade, pânico, isolamento social e crise existencial. A ocorrência deste pode interferir com a capacidade de lidar eficazmente com a doença oncológica, os seus sintomas e o seu tratamento ¹¹.

A morte não se impõe como o único receio que os doentes oncológicos apresentam. Perdas decorrentes da doença oncológica, como a perda de força, vitalidade, partes do corpo e a perda de cabelo, decorrente da realização de quimioterapia, representam fatores passíveis de causar depressão e tristeza em doentes oncológicos. Tal acontece quando estas perdas são significativas no que toca ao domínio pessoal dos doentes, que se constitui pelos elementos da vida, quer sejam tangíveis ou não, que são particularmente relevantes para cada indivíduo, como a família, amigos, posses materiais, valores ou objetivos. As reações emocionais e comportamentais dos doentes são, portanto, diretamente influenciadas pelo significado que estes atribuem ao cancro ¹².

A depressão em contexto oncológico, muitas vezes, é sub-diagnosticada e nem sempre é tratada da forma mais eficaz. No entanto, ela apresenta um papel importante que não deve ser menosprezado, porque pode também apresentar um grande impacto na morbilidade e mortalidade do cancro através de alguns mecanismos, nomeadamente: deterioração da

qualidade de vida; aumento de sensibilidade à dor; dificuldade na comunicação com os tratadores, a família e amigos; aumento de risco de suicídio; maiores períodos de hospitalização; redução de expectativa de sobrevivência ¹³.

A avaliação, diagnóstico e tratamento da depressão apresentam-se, portanto, como prioritárias para qualquer equipa de oncologia clínica com vista a melhorar a sua qualidade de vida, assim como os próprios resultados da intervenção clínica ¹⁰.

Encoraja-se, também, a realização de mais investigação científica nesta população, assim como o estudo de novas opções farmacológicas ¹³.

Terapia farmacológica

Atualmente, existem algumas classes farmacológicas direcionadas para o tratamento da depressão, sendo as principais os inibidores da recaptação das monoaminas (que engloba os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, os antidepressivos tricíclicos e os inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina), os antagonistas do recetor das monoaminas (em que se incluem fármacos como a mirtazapina e trazodona) e os inibidores da monoamina oxidase (como a fenelzina e tranilcipromina) ⁷.

De todas as classes, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI) são os mais utilizados para o tratamento de depressão, assim como desordens de ansiedade, embora seja comum combinar diferentes fármacos das várias classes para obter uma maior eficácia no sucesso do tratamento. Esta engloba vários fármacos, como a fluoxetina, escitalopram, sertralina e paroxetina. Todos estes apresentam como mecanismo de ação a inibição do *reuptake* de serotonina para a porção terminal do neurónio, levando a um aumento dos níveis desta na fenda sináptica. Este tratamento tem por base a teoria das monoaminas, segundo a qual a depressão é causada por um défice destas, como a serotonina e a noradrenalina, conduzindo a uma transmissão monoaminérgica anormal no sistema nervoso central. Apesar de esta hipótese não estar totalmente esclarecida, o tratamento com os inibidores da recaptação de serotonina é um dos que apresenta maior sucesso no tratamento da patologia, corroborando a hipótese de que estes neurotransmissores estão envolvidos na sua etiologia. Ainda assim, é de notar que esses apresentam alguns efeitos secundários indesejáveis, como: náuseas, insónias, anorexia e disfunção sexual. Eles acarretam também alguns riscos acrescidos quando utilizados em populações jovens (crianças e adolescentes), pois podem mesmo potenciar o aparecimento de pensamentos suicidas, sendo que o seu uso nestas populações permanece um pouco controverso. É importante, ainda, referir que a idiosincrasia dos

pacientes leva a que estes possam responder mais favoravelmente a um SSRI específico quando comparado com outro, embora apresentem o mesmo mecanismo de ação ⁷.

A depressão pode ser tratada na população em geral com recurso a psicofármacos; no entanto, não é correto simplificar que o seu uso em doentes oncológicos terá o mesmo sucesso, ou que apresente os mesmos efeitos secundários, até porque é possível que os antidepressivos interajam com a própria medicação anti tumoral. Apesar disto, e na falta de mais evidência, podem ser recomendados pela equipa clínica, estando esta ciente de que eventuais reações adversas e a eficácia dos mesmos continuam amplamente desconhecidos ¹⁴.

Na população de doentes oncológicos, onde é notória uma alta prevalência de depressão, existem poucos ensaios clínicos que comprovem a eficácia de antidepressivos convencionais. Uma meta-análise realizada em 2018 concluiu que, na fase de tratamento imediata (entre 6 a 12 semanas), não existem diferenças entre o tratamento com antidepressivos convencionais ou com placebo na melhoria da sintomatologia depressiva nesta população, e que não existem estudos de acompanhamento (*follow-up*) (mais de 12 semanas). A mesma destaca que é urgente realizar mais ensaios que sejam maiores, simples, randomizados e pragmáticos em pacientes oncológicos que apresentem sintomatologia depressiva, quer tenham ou não um diagnóstico formal de depressão ¹⁵.

A utilização de antidepressivos apresenta um atraso até se obterem resultados terapêuticos, apresentam altas taxas de ressurgimento de sintomas e ainda bastantes efeitos secundários, comprometendo a aderência ao tratamento. É de notar também que a agência reguladora do medicamento dos Estados Unidos da América, a *Food and Drug Administration* (FDA), não tem farmacoterapias aprovadas para o tratamento de *distress* decorrente de doença oncológica ^{16; 17}.

Psicoterapia: Terapia Cognitivo-Comportamental

A terapia cognitivo-comportamental assenta na teoria cognitiva da depressão, a qual postula que os indivíduos com depressão apresentam padrões cognitivos idiossincráticos, também chamados de esquemas, que podem ser ativados por eventos precipitantes, acabando por dominar os pensamentos do indivíduo e produzindo os fenómenos afetivos e motivacionais associados à depressão ⁶.

Tal terapia consiste em modificar o processamento cognitivo negativo, através de uma colaboração entre o terapeuta e o paciente, em que o paciente é guiado a refletir de um modo crítico na evidência, ou falta desta, que confirma ou nega pensamentos e crenças

psicopatológicos, levando o paciente a aprender estratégias que lhe permitam reconhecer a ligação entre certos pensamentos e os sentimentos negativos ⁶.

Mudanças comportamentais, como um melhor envolvimento em atividades construtivas, são também encorajadas, pois o estabelecimento destas consegue contrariar a perda de motivação e a fixação em ideias negativas e conceitos relativos à capacidade pessoal do doente, conseguindo também modificar o conteúdo cognitivo negativo ⁶.

É de notar que este tipo de terapia isolado consegue melhores resultados do que um tratamento farmacológico isolado, dado que, numa revisão efetuada por Beck, os pacientes tratados com uma intervenção psicológica apresentam uma taxa de recaída de 30%, enquanto que com a terapia puramente farmacológica apresentam uma taxa de recaída de 69% ⁶. No entanto, a combinação entre farmacoterapia e psicoterapia em casos de depressão e ansiedade mostra-se mais eficaz no tratamento destas patologias do que os seus componentes isolados em monoterapia, pois os seus efeitos parecem ser independentes um do outro e, para além do mais, aditivos, conseguindo efetuar-se um tratamento holístico. É, ainda, recomendado que esta integração de terapias seja mais utilizada na prática clínica do que é atualmente ¹⁸.

Na população de doentes oncológicos, a terapia cognitivo-comportamental, enquanto terapia psicológica, revela algum sucesso no tratamento da sua sintomatologia depressiva associada, tendo, por vezes, uma eficácia superior à da medicação farmacológica. Esta consegue ser aplicada de uma forma flexível, dando mais realce a técnicas cognitivas ou comportamentais consoante as necessidades do doente, demonstradas pelo seu *feedback* à terapia ¹⁹.

A Terapia Psicológica Adjuvante (APT) é um modelo de terapia cognitivo-comportamental utilizado num grande espectro de doentes oncológicos, englobando desde doentes sem sintomas atípicos, que simplesmente precisam de algum apoio para lidar melhor com o cancro, até aos que apresentam uma doença psiquiátrica definida. Pode ser aplicada tanto em doentes recém-diagnosticados como em doentes em fase avançada, ou até mesmo terminal. Ela tem como objetivo o estabelecimento de uma atitude positiva, ajudando o doente a lidar e a cooperar com o tratamento, reduzindo o seu *distress* emocional, trazendo-lhe assim uma sensação de controlo pessoal sobre a vida. Quando é aplicada em doentes com depressão ou ansiedade, a APT assemelha-se bastante à terapia cognitivo-comportamental convencional ¹².

A resposta emocional e comportamental do doente é provocada pela interpretação, avaliação e significado que este atribui à doença oncológica. A APT emprega técnicas cognitivas que ajudam o doente a identificar os seus pensamentos automáticos negativos alusivos aos

problemas que enfrenta, de modo a poder estabelecer pensamentos mais realísticos e construtivos. São também estabelecidas mudanças comportamentais para ajudar a consolidar esta forma de pensar: o estruturamento de uma rotina e o agendamento de atividades ajuda os pacientes a distraírem-se da ruminação ¹².

2. Cogumelos *Psilocybe* e psilocibina

Introdução

O género *Psilocybe* (Fr.) P. Kumm engloba mais de 230 espécies de cogumelos. Trata-se de cogumelos com propriedades alucinogénicas, sendo reportado o seu consumo em rituais religiosos, há pelo menos 3500 anos, por povos como os Maias e Astecas, sendo exemplos de espécies notáveis *Psilocybe semilanceata* (Fr.) P. Kumm, *Psilocybe mexicana* R. Heim, *Psilocybe aztecorum* R. Heim, *Psilocybe cubensis* (Earle) Singer e *Psilocybe caerulescens* Murrill, e ainda hoje estes rituais são integrados sincreticamente em práticas católicas. Existem também descrições da sua utilização com finalidades terapêuticas pelos Astecas para tratar febre e gota ²⁰.

Em 1958, Albert Hofmann, investigador do departamento de química farmacêutica dos laboratórios Sandoz em Basel, isolou pela primeira vez dois componentes na forma de cristais sem cor a partir de *P. mexicana*, cultivados artificialmente, denominando-os de psilocibina e psilocina. Ainda no mesmo ano, conseguiu também esclarecer as suas respetivas estruturas químicas, assim como elaborar uma via sintética para obtenção destes compostos ^{21; 22}. A psilocibina sintética acabou mesmo por ser comercializada sob o nome de *Indocybin*[®] na sua forma pura, destinando-se a fins de investigação, experimentais e psicoterapêuticos nos anos sessenta, sendo distribuídos a especialistas nas áreas de neurologia e psiquiatria ^{23; 24}.

Os cogumelos do género *Psilocybe*, assim como outras substâncias alucinogénicas, acabaram por se difundir na sociedade, sendo consumidos de forma recreativa. O seu uso não ético e dissimulado, combinado com o endurecimento de atitudes sociopolíticas em relação ao uso de drogas, acabou por os tornar ilegais nos Estados Unidos da América e em muitos outros países, no início dos anos setenta, provocando uma diminuição abrupta da realização de estudos com os mesmos ^{25; 26}. Estes seguiram um longo hiato, sendo retomados estudos em humanos no final dos anos noventa por autores como Vollenweider (1998) e Gouzoulis-Mayfrank (1999).

Desde então, têm sido realizados estudos contemporâneos que, ao contrário do material científico produzido nos anos sessenta, são cuidadosamente elaborados de modo a incluírem metodologias científicas como acompanhamento (*follow-up*), modelos de dupla

ocultação e seguimento de *guidelines* de modo a avaliar-se rigorosamente o potencial valor terapêutico que estas substâncias apresentam ^{29 - 31}.

A FDA concedeu, recentemente, à psilocibina a designação de terapia inovadora (*breakthrough therapy*) para tratamento de depressão *major*, por duas vezes, em 2018 e 2019. Esta é atribuída a substâncias cujos ensaios preliminares demonstrem vantagens bem claras quando comparadas com as terapias já existentes para o tratamento de uma condição séria. Esta designação permite acelerar o processo de desenvolvimento e de regulação destas substâncias para a sua potencial aceitação ^{32 - 34}.

Psilocibina: molécula chave

O termo “psicadélico” foi utilizado pela primeira vez por Osmond (1957) para se referir a substâncias que induzissem alterações na cognição, percepção e humor, sem provocar dependência e que tivessem uma capacidade de revelar propriedades da mente. Outros autores classificam os psicadélicos como substâncias com capacidade de induzir estados alterados de percepção e cognição que são apenas similares em experiências como sonhos ³⁶. São também referidos como alucinogénios ou psicotomiméticos, embora o uso destes termos seja considerado menos adequado por ser redutor, dado que dão bastante destaque a elementos singulares do que é um estado subjetivo complexo ²⁵.

Dentro das espécies do género *Psilocybe*, a psilocibina é tida como o principal alcalóide responsável pelos seus efeitos psicadélicos. Trata-se de uma indolalquilamina substituída, pertencente ao grupo de triptaminas alucinogénicas ²³, tendo uma estrutura química bastante próxima do neurotransmissor 5-hidroxitriptamina, mais conhecida por serotonina ³⁷.



Figura 2 - Estruturas químicas da psilocibina, psilocina e serotonina (Adaptado de ³⁸)

Embora seja considerada, então, a principal responsável por estes efeitos, é importante referir que estes cogumelos apresentam um perfil vasto e complexo, conhecendo-se outras triptaminas presentes como a norpsilocina, baeocistina, aeruginascina^{38: 39} e, mais recentemente, a presença de β -carbolinas⁴¹. Ainda não se sabe ao certo se estas terão alguma utilidade numa eventual abordagem terapêutica utilizando cogumelos *Psilocybe* quando comparado com o seu mais notável constituinte ativo isolado, mas teoriza-se que estas podem ter uma contribuição relevante para a mecânica da psilocibina, dado que são inibidoras da monoamina oxidase, podendo alterar as suas propriedades farmacocinéticas, nomeadamente a sua degradação⁴¹.

Ação mecânica

A psilocibina, apesar de ser a mais notória molécula presente nos cogumelos do género *Psilocybe*, é tida atualmente como um profármaco. Quando ingerida por via oral, o seu grupo éster de fosfato é clivado rápida e extensivamente pela fosfatase alcalina na mucosa intestinal, assim como por outras esterases inespecíficas noutros tecidos, formando um metabolito ativo denominado de psilocina⁴². Assume-se que esta é a verdadeira responsável pelos efeitos psicotomiméticos presentes nos cogumelos do género *Psilocybe* dado que, quando presente em concentrações equimolares comparado com a psilocibina, que se estima ser de 1 micrograma por kg de peso corporal de psilocina para 1,48 microgramas por kg de peso corporal de psilocibina⁴³, promove efeitos bastante semelhantes, quer qualitativamente, quer quantitativamente, supondo-se que a psilocibina é totalmente convertida em psilocina antes de entrar na circulação sistémica e, conseqüentemente, que o seu grupo éster de fosfato é desnecessário para a sua ação psicotomimética^{42: 43}.

Suspeita-se que tanto a psilocibina como a psilocina, à semelhança de outros psicadélicos clássicos, tem como principal mecanismo farmacológico o agonismo que estabelece com os recetores de serotonina 5-HT, nomeadamente o subtipo 5-HT_{2A}, dado que os seus efeitos psicológicos, como o seu potencial em induzir alucinações visuais, conseguem ser anulados com a administração prévia de um antagonista destes recetores, como a cetanserina^{27: 44}. Mais recentemente, foi realizado um estudo que pretendia avaliar a relação entre a ocupação deste recetor com a intensidade dos efeitos manifestados. Não obstante ser um estudo com pequena representatividade, conseguiu apresentar uma correlação positiva entre uma maior intensidade de efeitos psicológicos manifestados, avaliados por questionários aplicados aos participantes, com uma maior estimulação do recetor 5-HT_{2A} por psilocina conseqüente de uma maior dose de psilocibina administrada⁴⁵.

No entanto, este não é o único subtipo de recetor envolvido. Outros estudos comprovam que a psilocibina também demonstra alguma afinidade com outros recetores de serotonina, como os 5-HT1A e 5-HT2B ⁴⁶. Supõe-se, por conseguinte, que é a ação conjunta de todos estes recetores que provoca os efeitos psicotomiméticos da psilocibina, não sendo puramente exclusivo dos 5-HT2A ⁴⁷.

Estes recetores têm alguma importância na área da saúde mental, pois a sua densidade está alterada no que toca a patologias como a depressão e a ansiedade ^{48; 49}. Em alguns estudos com modelos animais, comprovou-se também que agonistas destes recetores apresentam propriedades antidepressivas e ansiolíticas ⁴⁹. Uma das suas contribuições centra-se no seu papel em torno do enviesamento emocional negativo referido anteriormente. Há quem defenda que os recetores da família 5-HT2, em particular os 5-HT2A, desempenham uma função importante no reconhecimento de expressões faciais negativas ⁴⁹. Num estudo de 2012, um grupo ao qual foi administrado psilocibina apresentou uma redução no reconhecimento de expressões faciais negativas, mas em outro grupo ao qual foi administrado psilocibina simultaneamente com cetanserina não se observou estes efeitos, dado que a cetanserina exerce antagonismo preferencialmente nos recetores 5-HT2A, podendo inferir-se que estes estejam envolvidos no reconhecimento de expressões faciais. Este estudo concluiu, ainda, que a psilocibina consegue melhorar este enviesamento, assim como melhorar estados de humor positivos ⁴⁹.

Potencial terapêutico e ensaios clínicos

Ao contrário da maioria dos psicofármacos, a psilocibina administrada nos ensaios clínicos terapêuticos insere-se como parte de uma psicoterapia estruturada. Esta inclui vários passos: uma seleção prévia para excluir voluntários com perturbações psicóticas; uma preparação do voluntário para a sessão onde será administrada a psilocibina; a realização e monitorização desta com suporte interpessoal e uma discussão pós sessão, que pretende discutir a experiência do sujeito perante o efeito da mesma, procurando integrá-la de modo a encorajar uma mudança cognitiva e comportamental duradoura. Estes fatores visam maximizar a eficácia da terapia e reduzir potenciais efeitos adversos ⁵⁰.

A preparação prévia do voluntário engloba o preenchimento de um consentimento, onde lhe é dado conhecimento, por exemplo, de alguns dos efeitos que podem decorrer da administração de um alucinogénio, como alterações na perceção, nomeadamente na forma como sente o tempo, o espaço e as emoções. São realizados encontros entre o voluntário e

os monitores que estarão presentes na sessão com o objetivo de estabelecer uma relação de confiança, fundamental para minimizar o risco de ocorrência de efeitos adversos como medo, ansiedade e paranoia. Nestes encontros, é importante também discutir a história pessoal e os sentimentos do voluntário, tanto para estabelecer a dita relação de confiança, tanto porque estes temas poderão surgir no decorrer da sessão onde é administrado o alucinogénio, devendo os monitores conseguir prestar um forte suporte interpessoal ³¹.

O ambiente físico onde decorrem os ensaios e sessões com psicadélicos impõe alguns cuidados. Estas salas devem ser desenhadas de modo a serem seguras, evitando ter presentes objetos perigosos, como mobília com cantos aguçados, dado que os participantes poderão apresentar alguma desorientação e mudanças na perceção do meio que os rodeia, minimizando riscos. É também aconselhado que estas sejam decoradas apelativamente de modo a diminuir potenciais reações de desconforto psicológico, pois um ambiente demasiado clínico – como, por exemplo, a presença excessiva de material médico – pode desencadear reações de *stress* durante as sessões ³¹.



Figura 3 - Sala utilizada nos ensaios com psicadélicos na Universidade Johns Hopkins. (Retirado de ³¹)

Após 35 anos sem avanços significativos, em 2011, foi publicado um estudo de um tratamento piloto, utilizando uma dose moderada de psilocibina (0,2 mg/Kg), que pretendia avaliar a segurança e eficácia da sua administração em doentes com ansiedade reativa derivada de cancro em fase avançada, assim como avaliar a sua potencial utilidade em melhorar o *stress* reativo da doença oncológica. Embora fosse um estudo pequeno, com apenas doze participantes, foi dos primeiros a reexaminar o potencial clínico desta substância neste tipo de

patologia, utilizando um modelo de dupla ocultação e controlado com um placebo, a niacina. Este estudo utilizou vários questionários psicométricos, em diferentes etapas, para avaliar várias dimensões do *distress* associado a uma doença terminal, como o Inventário da Depressão de Beck (BDI) para avaliar a presença e severidade de depressão, o Perfil de Estados Emocionais (POMS) para avaliar os sentimentos dos sujeitos, o Inventário de Estado-Traço de Ansiedade (STAI) para aferir sintomas de ansiedade e o Perfil de 5-Dimensões de Estados Alterados de Consciência (5D-ASC) para determinar os efeitos subjetivos causados pela psilocibina. Cada sujeito serviu como o seu próprio controlo, participando em duas sessões randomizadas, onde numa lhe seria administrada psilocibina e na outra o placebo, sendo que estas teriam um espaçamento de semanas. Estas sessões decorreram numa sala decorada apelativamente, de modo a deixar os sujeitos confortáveis. Durante seis horas, foram encorajados a permanecerem deitados numa cama sob acompanhamento de uma equipa clínica que, de hora a hora, avaliou como se estariam a sentir, recolhendo também dados de batimentos cardíacos e pressão arterial. No final da sessão, os sujeitos discutiram brevemente a sua experiência com a equipa e preencheram questionários, sendo feito um acompanhamento (*follow-up*) durante seis meses. Após análise estatística, observou-se que existiu uma redução na ansiedade que se revelou significativa após o primeiro e terceiro meses depois do tratamento, assim como uma melhoria no humor e na depressão, indicando algum potencial terapêutico. Este estudo apresentou algumas limitações, como a percepção de alguns voluntários em discriminar se estariam a realizar a sessão com o placebo ou com a psilocibina e, ainda, uma variabilidade na extensão do contacto com os voluntários após o tratamento, decorrente do avanço da sua doença oncológica em comparação com outros que estariam mais funcionais. Este estudo conseguiu estabelecer que a psilocibina é uma substância que se pode administrar de forma segura, quando em condições controladas, podendo constituir um modelo de tratamento alternativo às terapias convencionais em condições como a ansiedade, que acompanham cancros em fase avançada ³⁰.

Seguindo para 2016, um outro ensaio clínico foi realizado na universidade Johns Hopkins com uma amostra de 51 sujeitos diagnosticados com cancro potencialmente letal e sintomatologia depressiva e/ou ansiosa associadas, apresentando também um formato de dupla ocultação e controlado com um placebo, realizando duas sessões para cada indivíduo. Estes foram divididos em dois grupos: um receberia, no primeiro tratamento, a dose alta de psilocibina (22 a 30 mg/70 Kg) e, no segundo tratamento, uma dose baixa (1 a 3 mg/70 Kg), enquanto que o outro grupo teria a ordem das sessões inversa. Dado que a psilocibina é uma substância que induz efeitos psicológicos que a diferenciam bastante de um placebo e que a

expectativa quanto à sessão pode influenciar consideravelmente os resultados, foi escolhida uma dose negligenciável de psilocibina para ser utilizada como placebo, providenciando uma melhor ocultação, pois os participantes desconheciam que dose lhes seria administrada em cada sessão. Esta ocultação foi validada pelo preenchimento, à posteriori, de um questionário pelos participantes e pelos monitores que os acompanharam, concluindo-se que o uso de tal substância conferiu alguma proteção contra enviesamentos. À semelhança do estudo anterior, estas sessões ocorreram num espaço acolhedor e sob o acompanhamento de monitores que ofereceram suporte psicológico no decorrer da sessão, sendo que os participantes foram encorajados a focar a sua atenção na sua experiência interior, podendo fazer uso de uma venda para bloquear estímulos visuais exteriores, não havendo indicação em particular para refletirem sobre as suas atitudes, ideias ou emoções referentes à sua doença oncológica. Um total de dezassete questionários foi aplicado para obter medidas terapêuticas relevantes em vários pontos temporais: imediatamente após o recrutamento no estudo; cinco semanas após cada sessão e seis meses após a sessão onde lhes teria sido administrada a maior dose, constituindo uma medida de acompanhamento (*follow-up*). Destes, o principal para avaliar a depressão foi a Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton-GRID (GRID-HAMD), e para a ansiedade a Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) aferida com o Guia de Entrevista Estruturada da Escala da Avaliação de Ansiedade de Hamilton (SIGH-A), ambos avaliados por clínicos. Os voluntários também preencheram outros questionários que avaliam sintomas depressivos e de ansiedade, como o BDI e o STAI. Foram ainda tidos em conta, entre outros, questionários realizados por membros das comunidades em que os sujeitos se inseriam, de modo a obter classificações de atitudes e comportamentos que refletiam o seu desempenho psicossocial. Após tratamento estatístico de todos os dados, concluiu-se que uma dose alta de psilocibina, quando administrada em condições controladas, consegue produzir um decréscimo de sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com doença oncológica avançada de uma forma significativa, aumentando a sua qualidade de vida. Estes efeitos conseguem também ser prolongados até, pelo menos, seis meses depois da sessão, com uma resposta clínica na depressão de 78% e de ansiedade de 83%. Considerou-se como uma resposta clínica uma redução maior ou igual que 50% relativa à linha de base, definida imediatamente após o recrutamento dos voluntários. Concluiu ainda que, após seis meses, houve uma remissão de sintomatologia depressiva de 65% e de sintomatologia ansiosa de 57%, sendo esta definida como uma redução maior ou igual que 50% relativo à linha de base e uma pontuação menor ou igual que 7 nas escalas GRID-HAMD e HAM-A. Os voluntários atribuíram a este ensaio mudanças positivas em relação à vida, quanto aos mesmos, quanto ao

seu humor e relações, com mais de 80% a reportar melhorias no seu bem-estar ou satisfação quanto à vida. No entanto, este estudo apresentou algumas limitações, como uma amostra relativamente pequena de 51 voluntários, predominantemente caucasianos e com altas qualificações escolares ²⁹.

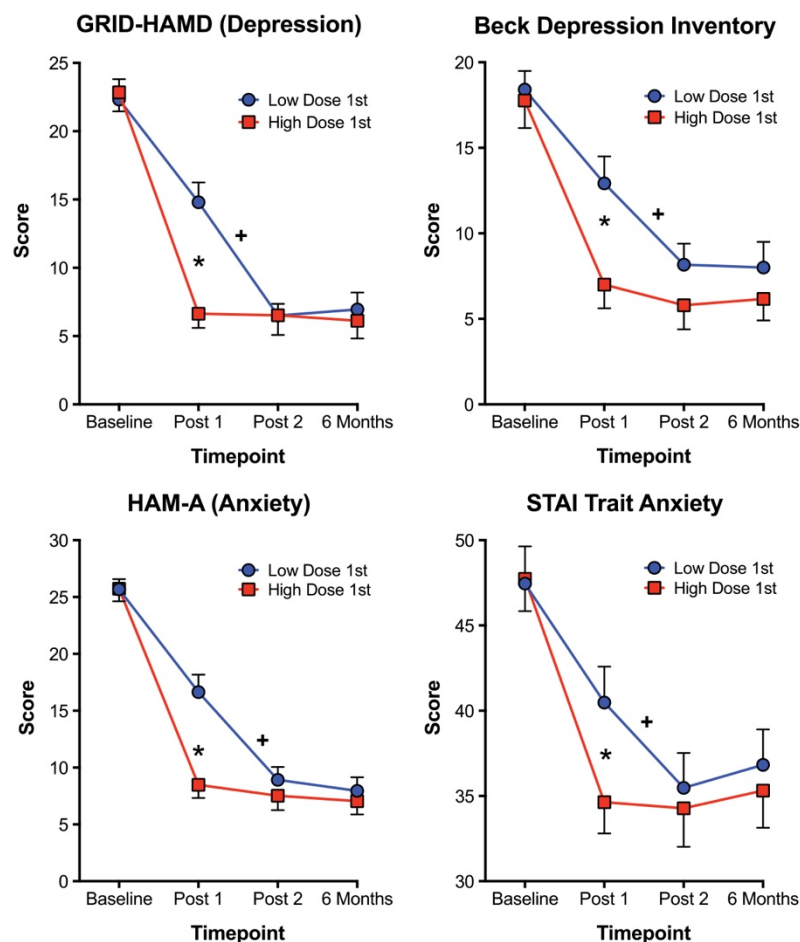


Figura 4 - Efeitos da psilocibina em diferentes escalas psicométricas. (Adaptado de ²⁹)

Ainda no mesmo ano, um outro estudo obteve resultados semelhantes. Este foi um estudo randomizado com dupla ocultação, utilizando uma dose de 0,3 mg/Kg de psilocibina e um placebo de 250 mg de niacina em 29 voluntários que apresentavam depressão e ansiedade derivada da sua doença oncológica. Inicialmente, foram conduzidas três sessões de psicoterapia preparatória antes da sessão farmacológica. Um grupo realizou uma primeira sessão com niacina, e outro com psilocibina, sendo que foi realizado um cruzamento dos grupos e, numa segunda sessão, foi administrada a psilocibina ao primeiro grupo e a niacina ao segundo, distando entre cada sessão sete semanas, durante as quais foram conduzidas mais três sessões de psicoterapia para cada voluntário. Foram empregues várias escalas como a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), BDI e STAI para avaliar depressão e

ansiedade durante vários pontos do estudo, sendo que a linha de base foi estabelecida com estas escalas no dia anterior à primeira sessão. Deste ensaio não decorreram reações adversas graves, como casos de psicose prolongada ou complicações cardíacas. Este estudo concluiu que uma dose de psilocibina associada a acompanhamento psicológico produziu, de forma imediata, robusta e duradoura, efeitos ansiolíticos e antidepressivos em doentes oncológicos em risco de vida, diminuindo o seu *distress* e aumentando o seu bem-estar e qualidade de vida, com 87% dos participantes a atribuir estes efeitos a esta experiência. Passados seis meses e meio, mantiveram-se taxas de resposta antidepressiva e ansiolítica de aproximadamente 60 a 80% ¹⁶.

Os estudos supramencionados propuseram-se também avaliar sinais vitais como a frequência cardíaca, pressão sistólica e pressão diastólica. Todos estes parâmetros se elevam de uma forma branda, apresentando um pico por volta dos 180 minutos após administração de psilocibina, sendo que, após este aumento, acabam por voltar a baixar, gradualmente, até ao fim da sessão, retornando aos seus valores normais antes da administração da mesma ¹⁶.

Segurança e limitações

Um dos maiores receios, e talvez dos mais temidos, é o de que os psicadélicos provoquem um aumento de complicações mentais em pessoas saudáveis. No entanto, esta ideia tem sido vastamente difundida através de sensacionalismo mediático, sendo assumido que tem origem na falta de informação, assim como em ideias culturalmente preconceituosas, em vez de ser baseada em evidência concreta de casos onde ocorra algum tipo de dano ⁵¹.

Duas análises estatísticas realizadas em 2015 pretendiam investigar as associações entre psicadélicos e a saúde mental. Estas recolheram dados do *National Survey on Drug Use and Health*, que é um questionário realizado nos Estados Unidos, anualmente, com o fim de avaliar a prevalência do consumo de substâncias ilícitas e de doenças mentais em população que não necessita de internamento psiquiátrico ⁵².

A primeira análise – que considerava como psicadélicos clássicos a dimetiltryptamina (DMT), dietilamida do ácido lisérgico (LSD), mescalina, peyote (*Lophophora williamsii*) ou São Pedro (*Echinopsis pachanoi*) (ambos cactos que apresentam mescalina na sua composição, utilizados cerimonialmente ³⁶), *ayahuasca* (uma bebida enteógena utilizada por indígenas da Amazônia que contém DMT ³⁶) e psilocibina – revelou que, de uma população de 191,382 inquiridos, 27,235 indivíduos já teriam utilizado uma destas substâncias pelo menos uma vez na vida, sendo que 20,274 teriam consumido psilocibina. A mesma apontou que a utilização de

substâncias psicadélicas está associada a uma probabilidade de redução de *distress* psicológico no último mês de 19%, de ideação suicida no último ano de 14%, de planeamento de suicídio de 29% e de tentativa suicida de 36%, contrariando a ideia generalizada de que estas substâncias são altamente nefastas para a saúde mental, podendo ter até um impacto positivo nesta ⁵².

Outro estudo gerou resultados semelhantes, embora não tenha considerado o consumo de DMT nem de *ayahuasca*. Este não revelou associações entre o uso de substâncias psicadélicas e *distress* psicológico sério no último ano, necessidade de acompanhamento psicológico, depressão, ansiedade ou ideação suicida no último ano. Não obstante, conseguiu associar a sua utilização a uma redução da necessidade de internamento psiquiátrico. Ainda assim, é importante referir que estas substâncias, bem como qualquer outra, não estão completamente isentas de risco. Certos grupos de indivíduos podem apresentar manifestações negativas na sua saúde mental que podem ter sido compensadas pelo efeito positivo na população em geral, no presente estudo ⁵¹. Ao contrário de outras classes farmacológicas, em que se vigia atentamente efeitos fisiológicos, os psicadélicos impõem as suas preocupações principalmente a nível psicológico, sendo necessária bastante cautela quando administrados a indivíduos esquizofrénicos ou com outra sintomatologia psicótica, dado que a sua administração nestes grupos pode levar a uma exacerbação dos seus sintomas. Os doentes oncológicos que apresentem estas características não devem, portanto, ser incluídos neste tipo de tratamento ^{30; 31}.

Quando estes grupos de risco são excluídos, o maior risco da administração de psilocibina ou de outros psicadélicos clássicos traduz-se no seu potencial em induzir um episódio psicologicamente desafiante que causa ansiedade, medo e uma reação confusa que pode conduzir a um comportamento perigoso num contexto não vigiado ⁵⁰, sendo que alguns pacientes poderão apresentar-se relutantes em participar numa intervenção deste género ²⁹. Porém, na grande maioria dos casos, estes podem ser resolvidos pela intervenção dos monitores presentes na sessão, que deverão interagir com o indivíduo de modo a tranquilizá-lo e a fornecer-lhe validação e suporte, lembrando-lhe que estes efeitos psicológicos são transitórios ³¹.

A ocorrência de um episódio de intoxicação aguda fatal por psilocibina decorrente de uma sobredosagem, mais conhecida por *overdose*, mostra-se bastante improvável dado que esta aparenta ser cerca de mil vezes maior do que a dose mais alta provável de ser utilizada clinicamente ⁵³.

Quanto aos estudos realizados em voluntários com doença oncológica avançada, ocorreram alguns efeitos adversos que não são considerados sérios. Destaca-se a elevação da pressão arterial e de batimentos cardíacos de uma forma moderada, ansiedade transitória, desconforto físico, dores de cabeça e ocorrência de náuseas ou vômitos em alguns participantes. Todos estes efeitos são consistentes com os efeitos secundários da administração de psilocibina, verificados em estudos com populações saudáveis, sendo considerados toleráveis e cessando após o término da sessão ^{16; 29}.

Uma outra limitação surge do ponto de vista económico. No modelo atual, este tipo de tratamento engloba o acompanhamento psicoterapêutico em sessões bastantes longas. Devem ser realizados, futuramente, estudos de custo-efetividade para se avaliar as verdadeiras despesas que este tipo de terapia acarreta quando comparado com terapias de modalidade única, como o tratamento farmacológico ou a psicoterapia, quando usadas em monoterapia

⁵⁴.

3. Conclusão

A depressão impõe-se como um desafio importante na área da saúde devido a alguns fatores, nomeadamente pelo desconhecimento quanto à sua etiologia que permanece incompleta, dificultando a elaboração de estratégias de tratamento, assim como uma alta taxa de prevalência na população em geral.

Apesar de poder ser considerada uma patologia isolada, também está presente simultaneamente em doenças como o cancro, nomeadamente quando este se encontra em estado avançado, acabando por acrescentar efeitos deletérios ao que já é uma patologia bastante complexa e de difícil tratamento, justificando a realização de mais investigação de modo a procurarem-se terapias mais eficazes do que aquelas que constam do atual arsenal terapêutico.

A psilocibina tem vindo a apresentar resultados bastantes promissores como opção terapêutica, após a sua pesquisa científica ter sido interrompida durante largos anos. Constitui uma mudança de paradigma da atual opção farmacológica, pois uma única administração consegue provocar efeitos antidepressivos e ansiolíticos que se sustentam durante bastante tempo, aliando-se à psicoterapia para se obterem resultados mais eficazes. Apresenta, ainda, um perfil bastante favorável de segurança quando administrada sob supervisão clínica e num ambiente controlado; contudo, continua a ser altamente desaconselhada em indivíduos que apresentem sintomatologia psicótica.

Este potencial encoraja a realização de mais estudos com populações maiores e mais heterogêneas, assim como o estabelecimento dos reais custos económicos que esta terapia acarreta, de modo a avaliar-se com mais precisão se esta constitui uma opção viável para o tratamento de depressão e *distress* decorrentes da doença oncológica, podendo trazer aos doentes melhor qualidade de vida, assim como melhores prognósticos ao nível da sua doença.

Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Mental Health Action Plan: 2013-2020**. Geneva, Suíça : WHO Document Production Services (2013). ISBN 9789241506021.
2. KLINE, NATHAN S. - **The Practical Management of Depression**. JAMA. 190:8 (1964) 193–197.
3. KESSLER, RONALD C.; BROMET, EVELYN J. - **The Epidemiology of Depression Across Cultures**. Annual Review of Public Health. 34:1 (2013) 119–138.
4. MALHI, GIN S.; MANN, J. JOHN - **Depression**. The Lancet. 392:10161 (2018) 2299–2312.
5. SPIJKER, J.; GRAAF, R. DE; BIJL, R. V.; BEEKMAN, A. T. F.; ORMEL, J.; NOLEN, W. A. - **Functional disability and depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)**. Acta Psychiatrica Scandinavica. 110:3 (2004) 208–214.
6. BECK, AARON; ALFORD, BRAD - **Depression: Causes and Treatment**. 2nd. ed. Filadélfia, Pensilvânia : University of Pennsylvania Press (2009). ISBN 9780812219647.
7. RITTER, JAMES; FLOWER, ROD; HENDERSON, GRAEME; LOKE, YOON; MACEWAN, DAVID; RANG, HUMPHREY - **Rang & Dale’s Pharmacology**. 9th. ed. Amsterdão, Países Baixos : Elsevier Ltd (2019). ISBN 9780702074486.
8. HARMER, CATHERINE J.; DUMAN, RONALD S.; COWEN, PHILIP J. - **How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches**. The Lancet Psychiatry. 4:5 (2017) 409–418.
9. JOORMANN, JUTTA; GOTLIB, IAN H. - **Is this happiness i see? Biases in the identification of emotional facial expressions in depression and social phobia**. Journal of Abnormal Psychology. 115:4 (2006) 705–714.
10. CARUSO, R.; NANNI, M. G.; RIBA, M.; SABATO, S.; MITCHELL, A. J.; CROCE, E.; GRASSI, L. - **Depressive spectrum disorders in cancer: prevalence, risk factors and screening for depression: a critical review**. Acta Oncologica. 56:2 (2017) 146–155.
11. HOLLAND, J.; ANDERSEN, B.; BREITBART, W.; BUCHMANN, L.; COMPAS, B.; DESHIELDS, T.; DUDLEY, M.; FLEISHMAN, S.; FULCHER, C.; GREENBERG, D.; GREINER, C.; HANDZO, G.; HOOFRING, L.; HOOVER, C.; JACOBSEN, P.; KVALE, E.; LEVY, M.; LOSCALZO, M.; MCALLISTER-BLACK, R.; MECHANIC, K.; PALESH, O.; PAZAR, J.; RIBA,

- M.; ROPER, K.; VALENTINE, A.; WAGNER, L.; ZEVON, M.; MCMILLIAN, N.; FREEDMAN-CASS, D. - **Distress Management**. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 11:2 (2013) 190–209.
12. MOOREY, STIRLING; GREER, STEVEN - **Cognitive Behaviour Therapy for People with Cancer**. Oxford : Oxford University Press (2002). ISBN 0198508662.
13. DAUCHY, S.; DOLBEAULT, S.; REICH, M. - **Depression in cancer patients**. European Journal of Cancer, Supplement. 11:2 (2013) 205–215.
14. WALKER, J.; SAWHNEY, A.; HANSEN, C. HOLM; AHMED, S.; MARTIN, P.; SYMEONIDES, S.; MURRAY, G.; SHARPE, M. - **Treatment of depression in adults with cancer: a systematic review of randomized controlled trials**. Psychological Medicine. 44:5 (2014) 897–907.
15. OSTUZZI, GIOVANNI; MATCHAM, FAITH; DAUCHY, SARAH; BARBUI, CORRADO; HOTOPIF, MATTHEW - **Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer**. Cochrane Database of Systematic Reviews. 4 (2018).
16. ROSS, STEPHEN; BOSSIS, ANTHONY; GUSS, JEFFREY; AGIN-LIEBES, GABRIELLE; MALONE, TARA; COHEN, BARRY; MENNENGA, SARAH E.; BELSER, ALEXANDER; KALLIONTZI, KRYSTALLIA; BABB, JAMES; SU, ZHE; CORBY, PATRICIA; SCHMIDT, BRIAN L. - **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 (2016) 1165–1180.
17. LI, XIAOHUA; FRYE, MARK A.; SHELTON, RICHARD C. - **Review of pharmacological treatment in mood disorders and future directions for drug development**. Neuropsychopharmacology. 37:1 (2012) 77–101.
18. CUIJPERS, PIM; SIJBRANDIJ, MARIT; KOOLE, SANDER L.; ANDERSSON, GERHARD; BEEKMAN, AARTJAN T.; REYNOLDS, CHARLES F. - **Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: A meta-analysis**. World Psychiatry. 13:1 (2014) 56–67.
19. WATSON, MAGGIE; KISSANE, DAVID - **Handbook of Psychotherapy in Cancer Care**. 1ª Edição ed. Nova Jersey, EUA : John Wiley & Sons, Inc, (2011). ISBN 9780470660034.

20. CAROD-ARTAL, F. J. - **Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures.** *Neurología (English Edition)*. 30:1 (2015) 42–49.
21. HOFMANN, ALBERT - **LSD, My Problem Child.** 4ª Ed. ed. Saline, Michigan : Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (2009). ISBN 978-0-9798622-2-9.
22. HOFMANN, A.; HEIM, R.; BRACK, A.; KOBEL, H. - **Psilocybin, ein psychotroper Wirkstoff aus dem mexikanischen Rauschpilz *Psilocybe mexicana* Heim.** *Experientia*. 14:3 (1958) 107–109.
23. PASSIE, TORSTEN; SEIFERT, JUERGEN; SCHNEIDER, UDO; EMRICH, HINDERK M. - **The pharmacology of psilocybin.** *Addiction Biology*. 7:4 (2002) 357–364.
24. CHI, TINGYING; GOLD, JESSICA A. - **A review of emerging therapeutic potential of psychedelic drugs in the treatment of psychiatric illnesses.** *Journal of the Neurological Sciences*. 411:April (2020) 116715.
25. RUCKER, JAMES J. H.; ILIFF, JONATHAN; NUTT, DAVID J. - **Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future.** *Neuropharmacology*. 142 (2018) 200–218.
26. FRICKE, JANIS; LENZ, CLAUDIUS; WICK, JONAS; BLEI, FELIX; HOFFMEISTER, DIRK - **Production Options for Psilocybin: Making of the Magic.** *Chemistry - A European Journal*. 25:4 (2019) 897–903.
27. VOLLENWEIDER, FRANZ X.; VOLLENWEIDER-SCHERPENHUYZEN, MARGREET F. I.; BÄBLER, ANDREAS; VOGEL, HELEN; HELL, DANIEL - **Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action.** *NeuroReport*. 9:17 (1998) 3897–3902.
28. GOUZOULIS-MAYFRANK, E.; THELEN, B.; HABERMEYER, E.; KUNERT, H. J.; KOVAR, K. A.; LINDENBLATT, H.; HERMLE, L.; SPITZER, M.; SASS, H.; GOUZOULIS-MAYFRANK, E.; THELEN, B.; HABERMEYER, E.; KUNERT, H. J.; SASS, H. - **Psychopathological, neuroendocrine and autonomic effects of 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE), psilocybin and d-methamphetamine in healthy volunteers Results of an experimental double-blind placebo-controlled study.** *Psychopharmacology*. 142:1 (1999) 41–50.
29. GRIFFITHS, ROLAND R.; JOHNSON, MATTHEW W.; CARDUCCI, MICHAEL A.; UMBRIGHT, ANNIE; RICHARDS, WILLIAM A.; RICHARDS, BRIAN D.; COSIMANO, MARY P.; KLINEDINST, MARGARET A. - **Psilocybin produces substantial and sustained**

- decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial.** *Journal of Psychopharmacology*. 30:12 (2016) 1181–1197.
30. GROB, CHARLES S.; DANFORTH, ALICIA L.; CHOPRA, GURPREET S.; HAGERTY, MARYCIE; MCKAY, CHARLES R.; HALBERSTAD, ADAM L.; GREER, GEORGE R. - **Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer.** *Archives of General Psychiatry*. 68:1 (2011) 71–78.
31. JOHNSON, M. W.; RICHARDS, W. A.; GRIFFITHS, R. R. - **Human hallucinogen research: Guidelines for safety.** *Journal of Psychopharmacology*. 22:6 (2008) 603–620.
32. REIFF, COLLIN M.; RICHMAN, ELON E.; NEMEROFF, CHARLES B.; CARPENTER, LINDA L.; WIDGE, ALIK S.; RODRIGUEZ, CAROLYN I.; KALIN, NED H.; MCDONALD, WILLIAM M. - **Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy.** *American Journal of Psychiatry*. 177:5 (2020) 391–410.
33. U.S FOOD & DRUG ADMINISTRATION - **Breakthrough Therapy.** (Consultado a 2 de julho de 2020), disponível em: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>
34. BUSINESS WIRE - **FDA grants Breakthrough Therapy Designation to Usona Institute’s psilocybin program for major depressive disorder.** (Consultado a 2 de julho de 2020), disponível em: <https://www.businesswire.com/news/home/20191122005452/en/FDA-grants-Breakthrough-Therapy-Designation-Usona-Institutes>
35. OSMOND, HUMPHRY - **A review of the clinical effects of psychotomimetic agents.** *Annals of the New York Academy of Sciences*. 66:3 (1957) 418–434.
36. NICHOLS, DAVID E. - **Psychedelics.** *Pharmacological Reviews*. April (2016) 264–355.
37. AGHAJANIAN, G. - **Serotonin and Hallucinogens.** *Neuropsychopharmacology*. 21:2 (1999) 16S-23S.
38. GEIGER, HADEN A.; WURST, MADELINE G.; DANIELS, R. NATHAN - **DARK Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin.** *ACS Chemical Neuroscience*. 9:10 (2018) 2438–2447.
39. GARTZ, JOCHEN - **Extraction and analysis of indole derivatives from fungal biomass.** *Journal of Basic Microbiology*. 34:1 (1994) 17–22.

40. REPKE, DAVID B.; LESLIE, DALE THOMAS - **Baeocystin in Psilocybe semilanceata**. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 66:1 (1977) 113–114.
41. BLEI, FELIX; DÖRNER, SEBASTIAN; FRICKE, JANIS; BALDEWEG, FLORIAN; TROTTMANN, FELIX; KOMOR, ANNA; MEYER, FLORIAN; HERTWECK, CHRISTIAN; HOFFMEISTER, DIRK - **Simultaneous Production of Psilocybin and a Cocktail of β -Carboline Monoamine Oxidase Inhibitors in «Magic» Mushrooms**. *Chemistry – A European Journal*. 81:11 (2019).
42. HASLER, F.; BOURQUIN, D.; BRENNEISEN, R.; BÄR, T.; VOLLENWEIDER, F. X. - **Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man**. *Pharmaceutica Acta Helveticae*. 72:3 (1997) 175–184.
43. WOLBACH, A. B.; MINER, E. J.; ISBELL, HARRIS - **Comparison of psilocin with psilocybin, mescaline and LSD-25**. *Psychopharmacologia*. 3:3 (1962) 219–223.
44. KOMETER, MICHAEL; SCHMIDT, ANDRÉ; JÄNCKE, LUTZ; VOLLENWEIDER, FRANZ X. - **Activation of serotonin 2A receptors underlies the psilocybin-induced effects on α oscillations, N170 visual-evoked potentials, and visual hallucinations**. *Journal of Neuroscience*. 33:25 (2013) 10544–10551.
45. MADSEN, MARTIN K.; FISHER, PATRICK M.; BURMESTER, DANIEL; DYSSEGAARD, AGNETE; STENBÆK, DEA S.; KRISTIANSEN, SARA; JOHANSEN, SYS S.; LEHEL, SCZABOLZ; LINNET, KRISTIAN; SVARER, CLAUD; ERRITZOE, DAVID; OZENNE, BRICE; KNUDSEN, GITTE M. - **Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels**. *Neuropsychopharmacology*. 44:7 (2019) 1328–1334.
46. MCKENNA, D. J.; REPKE, D. B.; LO, L.; PEROUTKA, S. J. - **Differential interactions of indolealkylamines with 5-hydroxytryptamine receptor subtypes**. *Neuropharmacology*. 29:3 (1990) 193–198.
47. WINTER, J. C.; RICE, K. C.; AMOROSI, D. J.; RABIN, R. A. - **Psilocybin-induced stimulus control in the rat**. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 87:4 (2007) 472–480.
48. FROKJAER, VIBE G.; MORTENSEN, ERIK L.; NIELSEN, FINN Å.; HAUGBOL, STEVEN; PINBORG, LARS H.; ADAMS, KAREN H.; SVARER, CLAUD; HASSELBALCH, STEEN G.; HOLM, SOEREN; PAULSON, OLAF B.; KNUDSEN, GITTE M. - **Frontolimbic Serotonin**

2A Receptor Binding in Healthy Subjects Is Associated with Personality Risk Factors for Affective Disorder. *Biological Psychiatry*. 63:6 (2008) 569–576.

49. KOMETER, MICHAEL; SCHMIDT, ANDRÉ; BACHMANN, ROSILLA; STUDERUS, ERICH; SEIFRITZ, ERICH; VOLLENWEIDER, FRANZ X. - **Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors.** *Biological Psychiatry*. 72:11 (2012) 898–906.

50. JOHNSON, MATTHEW W.; GRIFFITHS, ROLAND R. - **Potential Therapeutic Effects of Psilocybin.** *Neurotherapeutics*. 14:3 (2017) 734–740.

51. JOHANSEN, PÅL ORJAN; KREBS, TERI SUZANNE - **Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: A population study.** *Journal of Psychopharmacology*. 29:3 (2015) 270–279.

52. HENDRICKS, PETER S.; THORNE, CHRISTOPHER B.; CLARK, C. BRENDAN; COOMBS, DAVID W.; JOHNSON, MATTHEW W. - **Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population.** *Journal of Psychopharmacology*. 29:3 (2015) 280–288.

53. JOHNSON, MATTHEW W.; GRIFFITHS, ROLAND R.; HENDRICKS, PETER S.; HENNINGFIELD, JACK E. - **The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act.** *Neuropharmacology*. 142 (2018) 143–166.

54. LUOMA, JASON B.; CHWYL, CHRISTINA; BATHJE, GEOFF J.; DAVIS, ALAN K.; LUOMA, JASON B.; CHWYL, CHRISTINA; BATHJE, GEOFF J.; DAVIS, ALAN K. - **A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials of Psychedelic-Assisted Therapy A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials of Psychedelic-Assisted Therapy.** *Journal of Psychoactive Drugs*. 00:00 (2020) 1–11.