



Carla Filipa Vergas Oliveira

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Alterações do ritmo circadiano e a depressão: causa ou efeito” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Rossana Costa, da Dra. Madalena Arriegas e da Professora Doutora Cláudia Cavadas e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Carla Filipa Vergas Oliveira

**Relatórios de Estágios Curriculares em  
Farmácia Comunitária e no INFARMED e  
Monografia intitulada “Alterações do ritmo  
circadiano e a depressão: causa ou efeito”**

Relatórios de estágio e Monografia intitulada “Alterações do ritmo circadiano e a depressão: causa ou efeito” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Rossana Costa, Dra. Madalena Arriegas e da Professora Doutora Cláudia Cavadas e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Carla Filipa Vergas Oliveira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2013172117, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Alterações do ritmo circadiano e a depressão: causa ou efeito” 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, 16 de julho de 2018.

Carla Filipa Vergas Oliveira

(Carla Filipa Vergas Oliveira)

## **AGRADECIMENTOS**

Ao concluir esta etapa não posso deixar de agradecer a todos os que contribuíram para a realização de um sonho. Assim, começo por agradecer às pessoas mais importantes, os meus pais e irmã, que sempre me deram todo o apoio e o melhor de si para que conseguisse chegar aqui. Também aos meus avós paternos e avô materno, que mesmo já não estando fisicamente estiveram sempre presentes. À minha avó materna, obrigada por zelares sempre por mim.

Agradeço também de uma forma muito especial à Professora Doutora Cláudia Cavadas, minha orientadora da monografia, por todo o apoio e por me fazer acreditar que conseguiria fazer um bom trabalho.

À Dr.<sup>a</sup> Madalena Arriegas que me recebeu tão bem no INFARMED um muito obrigado e desejos de sucesso no seu futuro. A toda a equipa da Farmácia Higiene em Esgueira, muito obrigada pela paciência, carinho e boa disposição com que me receberam. Dra. Rossana, Dr. Carlos, Dr. João, José, Paula, André, Pedro e Nuno ajudaram-me a tornar farmacêutica e isso nunca esquecerei.

À Catarina Correia e família que me ajudaram a ter um abrigo para conseguir realizar o sonho de estagiar no INFARMED. Muito obrigada!

E a todos os outros: aos escuteiros que me ensinam a ser melhor pessoa, aos amigos que me apoiam nas piores alturas, e a tantos outros que me fizeram crescer através dos bons e maus momentos, e que acima de tudo, me fizeram acreditar sempre no meu valor e na minha pessoa!

O meu mais sincero obrigada.

“And in the end the love you take

Is equal to the love you make”

The Beatles

## ÍNDICE

<b>Parte A – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....</b>	<b>3</b>
Abreviaturas.....	4
Introdução.....	5
1. Farmácia Higiene de Esgueira.....	5
2. Análise SWOT.....	7
2.1 Pontos Fortes.....	7
2.2 Pontos Fracos.....	10
2.3 Oportunidades.....	11
2.4 Ameaças.....	12
3. Casos Práticos.....	14
3.1 Caso Prático 1.....	14
3.2 Caso Prático 2.....	15
3.3 Caso Prático 3.....	17
Conclusão.....	19
Bibliografia.....	20
<b>Parte B – Relatório de Estágio no INFARMED.....</b>	<b>22</b>
Abreviaturas.....	23
Introdução.....	24
1. O INFARMED.....	24
2. Análise SWOT.....	25
2.1 Pontos Fortes .....	25
2.2 Pontos Fracos.....	26
2.3 Oportunidades.....	26
2.4 Ameaças.....	27
Conclusão.....	28
Bibliografia.....	29
<b>Parte C – Alterações do ritmo circadiano e a depressão: causa ou efeito ..</b>	<b>30</b>
Abreviaturas.....	31
Abstract/Resumo.....	33
Introdução.....	34
1. Ritmo circadiano, relógios biológicos e sincronização.....	34
1.1 Sistema de regulação do Ritmo circadiano pelos Relógio Central e Periférico.....	38

1.2 A melatonina.....	39
1.3 O cortisol.....	43
2. Depressão.....	46
2.1 Fisiopatologia da depressão.....	47
a) Hipótese monoaminérgica e fármacos antidepressores.....	47
b) Neurotransmissão glutamatérgica e GABAérgica.....	49
2.2 Alterações do ritmo circadiano e depressão.....	50
a) Insónia e depressão – que relação?.....	50
b) Cortisol na depressão – hiperativação do eixo HPA.....	52
c) A luz e a desregulação do ritmo circadiano na depressão.....	52
d) Alterações nos mecanismos moleculares associados à depressão.....	52
e) O papel da melatonina na depressão.....	54
Conclusão.....	57
Bibliografia.....	58

**Parte A – Relatório de Estágio em  
Farmácia Comunitária**

## **Abreviaturas**

AINEs – Anti-inflamatório não esteroide

BNF – *British National Formulary* (Formulário Nacional Britânico)

DHD – Dose diária definida de fármaco por 1000 habitantes/dia

FH-E – Farmácia Higiene de Esgueira

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas;

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Forças, Fraqueza, Oportunidades, Ameças)

## **Introdução**

No último ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, os estudantes entram em contacto com a realidade farmacêutica através da realização de um Estágio Curricular. Conforme a Diretiva 2013/55/EU do Parlamento Europeu terá de ser realizado em Farmácia Comunitária, sob a orientação de um Farmacêutico, durante um período equivalente a 810 horas, para assim o exercício farmacêutico ser reconhecido em todo o espaço Europeu. Assim, e com vista à conclusão do curso e obtenção do grau académico de Mestre em Ciências Farmacêuticas realizei o mesmo sob a orientação da Diretora Técnica Rossana Costa da Farmácia Higiene de Esgueira.

Neste relatório será feita uma breve apresentação da Farmácia Higiene de Esgueira, desde a equipa que a constitui aos serviços prestados aos utentes. Também apresentarei o meu Plano de Estágio através de uma análise SWOT, no qual autoavaliarei os pontos fortes e fracos que apresentei ao longo do estágio, bem como as ameaças e oportunidades que apareceram no decurso do mesmo. Da mesma forma apresentarei Casos Práticos no qual apliquei o conhecimento adquirido ao longo dos 5 anos de curso.

### **I. Farmácia Higiene de Esgueira**

A Farmácia Higiene de Esgueira (FH-E) é uma farmácia com uma vasta história no concelho de Aveiro, localizado no centro da freguesia de Esgueira. A Direção Técnica e propriedade está a cargo da Dr.<sup>a</sup> Rossana Costa ocupando o Dr. Carlos Rodrigues o cargo de Diretor Técnico Adjunto. A sua localização e o horário de funcionamento (das 9h às 20h de segunda a sexta-feira e das 9h às 19h ao sábado), torna a FH-E umas das mais movimentadas no concelho de Aveiro. A farmácia está distribuída por dois pisos:

- Rés-de-chão – dividido em área de atendimento e *background*. O atendimento é composto por 5 balcões e um gabinete de atendimento utilizado para auxiliar certas intervenções farmacêuticas, medições de glicémia, tensão e colesterol e consultas de nutrição e podologia. No *background* encontra-se o laboratório equipado com material que permite a produção de medicamentos manipulados, a área de receção de encomendas com gavetas que permitem a sua arrumação, o escritório da gerência e uma pequena sala utilizada para formações.
- Cave – funciona principalmente como local de arrumação de grandes encomendas.

Na FH-E é possível encontrar-se uma variedade de serviços para além da dispensa de MSRM como: aconselhamento farmacêutico de suplementos alimentares, MNSRM e/ou produtos de dermocosmética; aconselhamento e venda de produtos veterinários; aconselhamento e venda de produtos de puericultura; medição de glicémia, colesterol, tensão-arterial e Índice de Massa Corporal; consulta nutricional facultada por nutricionista; consulta de podologia. Todas estas atividades, exceto as consultas nutricionais e de podologia, são desenvolvidas por uma equipa de 7 colaboradores, 3 farmacêuticos o Dr. Carlos Rodrigues, o Dr. João Melo e a Dr.<sup>a</sup> Rossana Costa e 4 técnicos/ajudantes de farmácia, o Técnico Pedro Rebelo, Técnica Paula Vale, Técnico José Ferreira e Técnico André Sequeira.

Na FH-E existe, como na grande maioria das farmácias, um quadro de tarefas para cada funcionário para permitir que existam condições adequadas para o funcionamento da farmácia. De uma forma geral, cada funcionário era responsável por uma tarefa na gestão e funcionamento, estando nomeados substitutos para quando um dos elementos estivesse ausente. Apenas a receção de encomendas é uma das tarefas que não possui nenhum funcionário particular para a sua execução, estando todos os elementos responsáveis por essa atividade. As tarefas e a sua distribuição pelos funcionários são as apresentadas na Tabela I.

**Tabela I:** Tarefas executadas pelos colaboradores da FH-E.

Funcionário	Tarefas
<b>Dr. Carlos Rodrigues</b>	Verificação dos psicotrópicos; Receituário mensal; Verificação de temperatura/humidade nos armazéns e frigorífico.
<b>Dr. João Melo</b>	Receituário mensal; Reposição de lineares e montras.
<b>Técnico Pedro Rebelo</b>	Apoio à APPACDM; Reposição de lineares e montras; Criação dos cartões cliente.
<b>Técnico José Ferreira</b>	Valormed; Reposição de material de apoio ao balcão.
<b>Técnica Paula Vale</b>	Apoio ao Lar – Fundação CESDA; Prazos de validade e produtos sem consumo; Encomendas diárias.
<b>Técnico André Sequeira</b>	Responsável de compras; Encomendas diárias; Valormed.

De uma forma geral, ao longo do estágio intervimos nos vários serviços e participei nas várias tarefas desenvolvidas pelos funcionários de forma ativa, pelo que no presente relatório farei uma breve reflexão, na forma de análise SWOT, sobre os conhecimentos, competências e aptidões adquiridas.

## 2. Análise SWOT

Uma análise SWOT é um tipo de modelo de análise no qual se avaliam os pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weaknesses*), bem como as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) que o objeto em análise enfrenta. Quanto à reflexão no formato SWOT que farei do estágio analisarei as forças e fraquezas do trabalho que desenvolvi e as oportunidades e ameaças que encontrei no decorrer do estágio (Tabela 2).

**Tabela 2:** Análise SWOT do estágio realizado na Farmácia Higiene de Esgueira, com os principais pontos de reflexão.

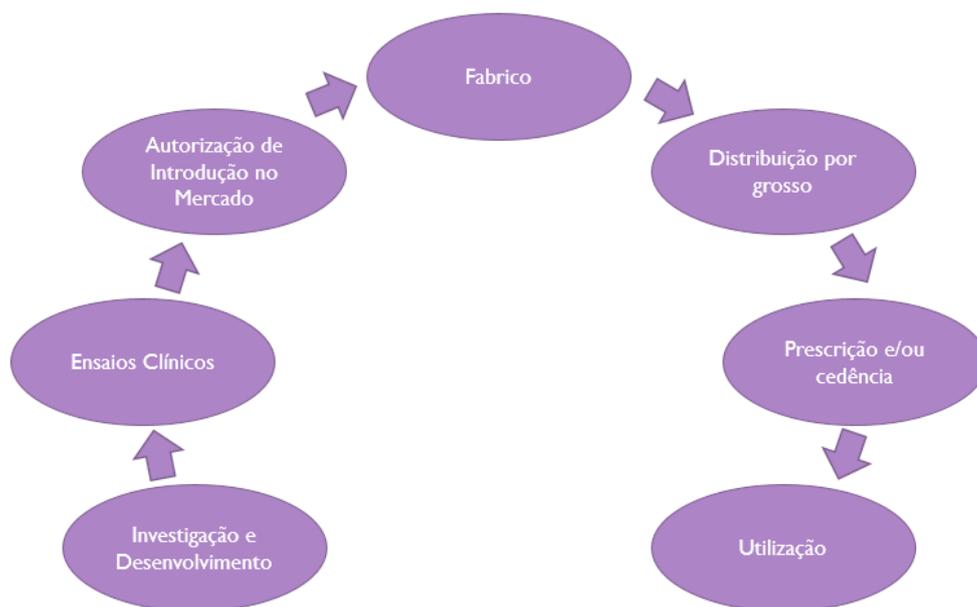
<b>O trabalho desenvolvido</b>	Pontos Fortes	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Conhecimentos teóricos;</li> <li>b) Interação com a equipa e autonomia;</li> <li>c) Aprendizagem contínua.</li> </ul>
	Pontos Fracos	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Conhecimentos em dermocosmética;</li> <li>b) Conhecimentos em veterinária;</li> <li>c) O (auto)conceito de Estagiária.</li> </ul>
<b>O decorrer do estágio</b>	Oportunidades	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) O modelo <i>Kaizen</i>;</li> <li>b) Contacto com delegados de indústrias farmacêuticas;</li> <li>c) Intervenção na comunidade.</li> </ul>
	Ameaças	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Esgotados – a falta de medicamentos;</li> <li>b) Estabelecimentos de vendas de MNSRM;</li> <li>c) Aquisição de MSRM sem receita – o caso das benzodiazepinas.</li> </ul>

### 2.1 Pontos Fortes

#### a) Conhecimentos teóricos

O plano do MICF permite que os estudantes adquiram competências e conhecimentos em todo o ciclo do medicamento (Figura 1), principalmente sobre: o medicamento e substâncias utilizadas no fabrico; a tecnologia farmacêutica e ensaios de

controlo de qualidade envolvidos na forma farmacêutica; o metabolismo, efeitos e ações tóxicas do medicamento no organismo, entre outros<sup>1,2</sup>.



**Figura 1:** Ciclo de vida do medicamento<sup>2</sup>.

As competências adquiridas ao longo do curso são de extrema importância no dia-a-dia de uma farmácia comunitária pois são necessárias para que o medicamento certo seja utilizado da forma correta pela pessoa certa no momento certo. Assim, considero que a riqueza do plano curricular do MICF bem como os conhecimentos teóricos e casos práticos realizados em algumas unidades curriculares ajudaram-me a desenvolver competências técnicas especializadas que serviram de base em várias tomadas de decisão relativas a tratamentos aos aconselhamentos prestados.

### **b) Interação com a equipa e autonomia**

Como já referido, dada a localização e ao horário de funcionamento, a FH-E é umas das farmácias com maior movimento do concelho de Aveiro. Para esse facto também contribui a simpatia e disponibilidade de uma equipa multifacetada e coesa composta por farmacêuticos e técnicos dispostos a servir a comunidade onde a farmácia se insere. Tal ponto, juntamente com a disponibilidade demonstrada em auxiliar-me sempre que necessário foram dos pontos principais e mais importantes no desenrolar do meu estágio. A facilidade com que me integraram na equipa e a forma como me transmitiram todos os conhecimentos permitiram que a minha aprendizagem fosse mais profunda e profícua.

Adicionalmente a valorização que cada funcionário deu, ao longo do meu estágio, foi bastante importante para que conseguisse, de uma forma crescente, ganhar cada vez mais autonomia. A forma como sempre me alertaram para eventuais erros meus, ou mesmo o à vontade que me deixaram ter durante o atendimento permitiram que crescesse imenso enquanto futura farmacêutica.

Ao finalizar o estágio sinto que sou capaz de lidar com algumas situações menos agradáveis no atendimento e de realizar pequenas tarefas comuns do dia-a-dia de uma farmácia (verificação dos prazos de validade, medição de parâmetros bioquímicos, restituir suspensões orais, preparar alguns manipulados entre outros). Tal só é possível devido a esta equipa que sempre me apoiou e se mostrou disponível para me auxiliar.

### **c) Aprendizagem contínua**

O sucesso do meu trabalho não se deve apenas à equipa com que tive a oportunidade de trabalhar e à forma como me tornei autónoma ao longo do estágio, mas também à minha incessante busca de conhecimento. Apesar de todos os conhecimentos teóricos transmitidos durante os 4 anos do MICEF, existem lacunas na formação que só a prática pode colmatar.

A aprendizagem a comunicar com utentes é uma delas. Quanto mais atendimentos realizei mais me apercebi que é necessário saber adaptar a nossa comunicação à pessoa que está à nossa frente. Nem todos os utentes são iguais, têm os mesmos problemas ou a mesma literacia em saúde, por isso é de extrema importância saber desconstruir a doença ou o tratamento para que se consiga explicar ao utente a importância que uma terapêutica correta tem para a saúde. Tal competência só é adquirida com a prática, pelo que tentei realizar o máximo de atendimentos sozinha para assim conhecer melhor o utente, criar empatia e perceber como conseguir ganhos na saúde de cada pessoa.

Muitas vezes os utentes entraram na farmácia com a expectativa que o farmacêutico resolva algum problema de saúde, evitando assim idas a médicos que geralmente são morosas e dispendiosas. Por isso saber interpretar as queixas de cada pessoa e adequar o aconselhamento a cada problema bem como à capacidade económica do utente é uma competência que apenas se adquire com a prática clínica. Tal só ocorre se estivermos permanentemente atualizados quer sobre novas descobertas relacionadas com os problemas de saúde quer com os produtos no mercado. Conhecer os MNSRM e/ou suplementos alimentares inclui saber quais as suas indicações terapêuticas, contraindicações e efeitos

secundários e esse aspeto é tão importante quanto as informações recolhidas no atendimento sobre co-morbilidades, alergias ou outros produtos já utilizados.

## **2.2 Pontos Fracos**

### **a) Conhecimentos em dermocosmética**

Apesar do Plano Curricular em MICEF nos permitir adquirir várias competências, incluindo na área de dermocosmética, considero que os meus conhecimentos nesta foram muitas vezes insuficientes para a prestação de um aconselhamento adequado. A existência de uma grande variedade de produtos foi para mim a principal dificuldade no desenrolar do estágio. Tal deve-se, em parte, a uma pobre preparação durante os 4 anos do MICEF para essa realidade o que origina, por vezes, algumas dificuldades técnicas na perceção de qual o melhor produto a aconselhar. Adicionalmente, a existência de várias marcas com produtos semelhantes também dificulta o aconselhamento uma vez que o farmacêutico é questionado pelo melhor produto para solucionar determinado problema o que é difícil quando as ações dos produtos são bastante semelhantes.

No entanto, esse ponto foi sendo trabalhado ao longo do estágio, quer através do apoio pontual dos funcionários da farmácia, ou através de pequenas formações asseguradas por profissionais competentes que representavam certos laboratórios. Persistem, ainda, algumas falhas técnicas que só conseguirei colmatar com a prática bem como com formação mais específica na área.

### **b) Conhecimentos em veterinária**

À semelhança da dermocosmética, a veterinária foi outra das áreas nas quais me senti desconfortável durante o aconselhamento. Apesar da existência de uma unidade curricular que trabalha apenas o uso de preparações farmacêuticas em animais considero que muitas vezes as competências adquiridas pouco me auxiliaram. A grande dificuldade sentida foi saber quais os produtos indicados para determinadas situações veterinárias, bem como a forma como estes atuam, considerando a preparação durante o curso para esta área insuficiente. No entanto, e tal como com o aconselhamento dermocosmético, toda a equipa me auxiliou sempre que necessário, transmitindo-me muito da sua experiência e conhecimentos. Não obstante, as formações a que assisti nesta área durante o decorrer do estágio foram também uma mais valia.

### **c) O (auto)conceito de Estagiária**

Por vezes um novo rosto numa equipa origina desconforto e desconfiança por parte dos utentes e quando a esse está associado a palavra “Estagiária” dificulta, um pouco mais, a abordagem ao utente. Tal, por muito que fosse ultrapassado, originava muitas vezes alguma insegurança e receio pessoal durante o atendimento. O sentimento que se tem de avaliação permanente por parte dos utentes, bem como o receio de errar durante alguns aconselhamentos foram dos principais fatores que me levaram a ficar no background em algumas ocasiões.

## **2.3 Oportunidades**

### **a) O modelo Kaizen**

A filosofia japonesa *Kaizen*, que significa “melhoria contínua” (*Kai*, mudar + *Zen*, melhor) é um modelo de negócios empregue em várias áreas<sup>3-5</sup>. Em 1986, Imai descreveu *Kaizen* como um processo de melhoria continua em qualquer área da vida pessoal. Profissionalmente, nas empresas, é implementado por toda a estrutura empresarial, todos os dias e em todos os processos realizados<sup>5</sup>. Esta filosofia permite que todos os funcionários apresentem ideias para a melhoria e resolução de problemas<sup>4</sup>, estando hoje em dia o serviço de consultadoria *Kaizen* implementada em grande parte das farmácias.

Este serviço é gerido, nas farmácias comunitárias, pela Glintt e funciona em três fases (diagnóstico, projeto e melhoria contínua), sendo desenvolvido por consultores que auxiliam a farmácia na análise da eficiência operacional, na gestão económico-financeira de recursos humanos e na área comercial e marketing<sup>6</sup>. Na FH-E o serviço de consultoria *Kaizen* já se encontra na fase de melhoria contínua, apresentando-se o consultor responsável quinzenalmente na farmácia para, assim, auxiliar a direção técnica e gerência na tomada de decisões necessárias ao bom funcionamento da farmácia.

O facto de durante o estágio ter contactado com este novo serviço é uma mais valia no meu futuro profissional, uma vez que permite que seja capaz de analisar de forma critica e construtiva o trabalho realizado, encontrando as falhas na realização do mesmo e procurando soluções para essas mesmas falhas.

## **b) Contacto com delegados de indústrias farmacêuticas**

A grande maioria dos medicamentos é adquirido pelas farmácias através de armazenistas grossistas e a FH-E não é exceção. No entanto, a compra direta a certos laboratórios permite negociar condições que são economicamente mais vantajosas para a farmácia do que as existentes com os armazéns. Assim, a visita de delegados que representam certos laboratórios da indústria farmacêutica é uma constante. Por isso considero que o contacto com estes profissionais foi uma grande mais valia para o meu futuro enquanto profissional, permitindo-me ter algumas noções de como se desenrolam as negociações das condições, bem como o funcionamento de algumas indústrias farmacêuticas.

## **c) Intervenção na comunidade**

Hoje em dia o papel do farmacêutico passa cada vez mais por uma intervenção direta na comunidade, assumindo as farmácias e os farmacêuticos comunitários essa tarefa. A divulgação da atividade farmacêutica, bem como a educação para a saúde são dois principais objetivos de projetos desenvolvidos por farmácias e farmacêuticos. A FH-E é um grande exemplo disso. A participação da farmácia no Dia das Profissões, organizada pelo Agrupamento de Escolas de Esgueira, foi das atividades mais enriquecedoras em que participei durante o estágio, tendo a oportunidade de explicar a crianças e jovens o papel que o farmacêutico desempenha. Adicionalmente, a realização de *Workshops* sobre os cuidados da pele do bebé ou a conservação das células estaminais são também um exemplo de atividades desenvolvidas pela farmácia de forma a educar e consciencializar a comunidade de Esgueira para a importância dos cuidados materno-infantis.

## **2.4 Ameaças**

### **a) Esgotados – a falta de medicamentos**

A falta de medicamentos é, ainda na atualidade, um dos maiores problemas com que as farmácias se deparam. Existem casos de medicamentos que chegam a estar esgotados meses a fio, o que para além de comprometer a imagem da farmácia perante os seus utentes (“Esta farmácia não tem, logo vou procurar outra que tenha o que preciso”) também compromete as próprias terapêuticas. Existem casos em que se torna bastante grave, como por exemplo os diabéticos insulino-dependentes. Certas insulinas estão esgotadas durante períodos superiores a um mês, o que coloca em risco o utente, uma vez que muitas vezes

não é possível alterar a terapêutica. Nos casos em que é possível esta pode demorar algum tempo até ser considerada eficaz.

### **b) Estabelecimentos de venda de MNSRM**

A existência de estabelecimentos nos quais é possível a venda de MNSRM é atualmente uma das maiores ameaças das farmácias. Uma vez que muitos deles possuem um volume de vendas destes produtos superior ao volume das farmácias facilmente conseguem vender MNSRM ou outro tipo de produtos por preços muito mais competitivos. Tal representa uma ameaça maior, não só para as farmácias, mas também para a comunidade, quando os funcionários desses estabelecimentos não possuem qualquer tipo de formação ou conhecimentos para aconselhar o utente da melhor forma possível

### **c) Aquisição de MSRM sem receita – o caso das benzodiazepinas**

Muitos dos utentes que frequentam as farmácias sofrem de patologias crónicas pelo que necessitam certas terapêuticas durante praticamente toda a sua vida. No entanto existem bastantes casos, em que utentes se automedicam, sem que o médico tenha qualquer conhecimento, com fármacos sujeitos a receita médica.

Um exemplo disso é o caso das benzodiazepinas. Segundo um estudo promovido pelo INFARMED, o consumo destes fármacos em 2012 correspondia a 88 DHD (Dose diária definida por fármaco por 1000 habitantes por dia), mais do que o triplo do valor de 2000 (26 DHD)<sup>7</sup>. Estes fármacos estão indicados no alívio a curto prazo de ansiedade associada ou não a insónia, doença psicossomática ou psicótica de curto prazo. Uma vez que o uso destes fármacos provoca efeitos cognitivos, neurológicos e físicos adversos, bem como dependência, o BNF (*British National Formulary*) recomenda que a sua utilização não exceda as 4 semanas<sup>8</sup>. No entanto tal aparenta não estar a acontecer em Portugal, dados os valores elevados associados ao consumo destes fármacos<sup>7</sup>. Esses valores podem ser explicados não só por uma incorreta prescrição, mas também pela cedência que muitas vezes é realizada em farmácias, sem a apresentação de receita médica. Tal facto representa não só uma ameaça para a saúde pública como para as próprias farmácias. Num futuro próximo, a cedência destes fármacos pode colocar em risco a credibilidade do farmacêutico enquanto profissional de saúde, uma vez que este tipo de ações demonstra, na maioria dos casos, irresponsabilidade.

### 3. Casos Práticos

#### 3.1 Caso Prático I

Senhora, de 70 anos, com doença reumática chega à farmácia após uma ida ao hospital desencadeada por uma crise reumática de dores. Após consulta, o médico prescreveu os seguintes fármacos com a seguinte posologia:

- Tramadol (75 mg) + Dexcetoprofeno (25 mg): 1 comprimido de manhã + 1 comprimido à noite;
- Diazepam (5 mg): 1 comprimido ao deitar.

Em conversa a senhora refere que o seu Reumatologista já lhe prescreve Naproxeno para as dores com posologia idêntica ao novo medicamento. Quando a questioneei sobre se tal informação tinha sido reportada ao médico nas urgências, a senhora respondeu que sim, mencionando ainda que o seu cardiologista já lhe tinha prescrito Alprazolam que utilizava quando tinha dificuldades em dormir. Refere ainda que vai de viagem no dia seguinte, que já tomou o naproxeno, como habitual e que sentia-se ligeiramente melhor, pelo que a sua principal preocupação era saber se a toma dos dois medicamentos (Naproxeno + Tramadol + Dexcetoprofeno) era indicada na sua situação. Também queria saber se valeria a pena adquirir o Diazepam, uma vez que ainda tinha Alprazolam em casa.

#### Intervenção no Caso Prático I

De acordo com a Sociedade Portuguesa de Reumatologia o tratamento da Artrite Reumatóide inclui: analgésicos (como por exemplo o tramadol ou paracetamol), usados quando o controlo da dor não é o adequado; Anti inflamatórios não esteroides (AINEs), como tratamento sintómico da inflamação; ou ainda corticosteroides, como por exemplo a metilprednisolona<sup>9</sup>. O Naproxeno é um AINE derivado do ácido propiónico com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas, indicado, entre outras doenças, no tratamento de artrite reumatoide e outras doenças de natureza reumatológica. A sua utilização concomitante com outros AINEs deve ser evitada<sup>10</sup>. Já o Tramadol + Dexcetoprofeno, cujo nome comercial é Skudexa<sup>®</sup>, é um fármaco indicado para o tratamento sintomático de curta duração da dor que associa a ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética do AINE dexcetoprofeno, com a analgesia de ação central provocada pela ação do tramadol nos recetores opióides. À semelhança do Naproxeno, a administração concomitante de Skudexa<sup>®</sup> com outro AINE deve ser evitada<sup>11</sup>.

Tendo em conta a informação descrita, bem como posologia (tomaria os dois AINEs na mesma altura), e uma vez que o naproxeno é prescrito pelo seu reumatologista, profissional que acompanha o evoluir da doença, considere que para segurança da utente o melhor seria não adquirir o Skudexa<sup>®</sup>. No entanto, salientei a importância de referir numa próxima consulta de Reumatologia esse episódio ao médico, uma vez que o naproxeno poderá já não ser eficaz no tratamento da sua doença. Para além disso alertei que caso voltasse a ter dores se dirigisse à farmácia para, então adquirir o Skudexa<sup>®</sup>, passando a fazer este fármaco em vez do naproxeno, alertando que essa mesma alteração deveria de ser comunicada ao seu reumatologista.

Quer o alprazolam, quer o diazepam são fármacos benzodiazepinas, que apresentam uma ação ansiolítica, sedativos e hipnóticos. O efeito do alprazolam pode ser potenciado quando administrado com outro fármaco ansiolítico/hipnótico como o diazepam, e vice-versa<sup>12,13</sup>. Tendo em conta isso, e uma vez que a utente diz utilizar o alprazolam aconselhei a não adquirir o diazepam.

### **3.2 Caso Prático 2**

Jovem N, com 18 anos dirige-se à farmácia após admissão nas urgências devido dificuldades respiratórias provocadas por uma crise de asma, sendo que a médica que a atendeu prescreveu-lhe os seguintes medicamentos:

- Fluticasona (250 µg/dose) + Formoterol (10 µg/dose): 1 aplicação 2 vezes ao dia;
- Bilastina 20 mg: 1 comprimido ao deitar;
- Azitromicina 500 mg: 1 comprimido 1 vez por dia, durante 6 dias;
- Budesonida 100 µg/dose: 1 aplicação, 2 vezes por dia.

Em conversa refere que foi acompanhada pelas consultas de alergologia no hospital durante 2 anos, altura em que lhe foi diagnosticada a asma, e que há cerca de 6 meses recebeu alta médica. Menciona que a sua ida para essas consultas se deveu a episódios de falta de ar frequentes que tinham como origem nas crises de rinite alérgica que já padecia e para a qual já tomava desloratadina. Questionada sobre que medicação lhe tinha sido prescrita pelas consultas a jovem diz tomar os seguintes medicamentos, receitados pelo alergologista:

- Montelukaste – 1 comprimido ao deitar;

- Desloratadina – 1 comprimido ao deitar;
- Salbutamol – até 3 inalações em caso S.O.S;
- Mometasona – 1 aplicação 1x ao dia em caso de necessidade.

Refere que esse médico a aconselhou a fazer períodos de pausa e que por isso à cerca de 1 mês que não utiliza nenhum dos medicamentos, exceto o salbutamol, ao qual recorreu durante as últimas 2 semanas sempre que teve dificuldades respiratórias. Quando questionada sobre se quando faz a sua terapêutica habitual sente melhorias no controlo da asma, a jovem afirma que sim, uma vez que durante esses períodos recorre muito menos frequentemente ao inalador.

### Intervenção no Caso Prático 2

A rinite alérgica é uma doença crónica que representa um fator de risco no desenvolvimento de asma. Ambas as doenças possuem mecanismos fisiopatológicos semelhantes. Um deles é o aumento da hiperreatividade brônquica, em que devido ao aumento da espessura da parede brônquica e contração do músculo liso existe um aumento da resistência da passagem de ar nessa estrutura. Adicionalmente, episódios de ambas as doenças são muitas vezes provocados pelos mesmos agentes, como por exemplo, alérgenos, histamina ou leucotrienos. No nariz estes agentes provocam o espirro, rinorreia, congestão nasal e comichão no nariz, enquanto nos brônquios resultam em tosse, broncoespasmo e secreção de muco<sup>14</sup>.

De uma forma geral os medicamentos prescritos na urgência e pelo alergologistas possuem os seguintes mecanismos de ação:

- Desloratadina – anti-histamínico, antagonista seletiva os recetores H1 (recetores de histamina) periféricos, sendo por isso indicado no tratamento de rinite alérgica. Não apresenta atividade sedativa, uma vez que não consegue penetrar o Sistema Nervoso Central<sup>15</sup>;
- Bilastina – mecanismo semelhante à desloratadina, que também não apresenta sonolência<sup>16</sup>;
- Montelucaste – antagonista dos recetores dos leucotrienos. Os leucotrienos são agentes inflamatórios e a sua interação com os seus recetores presentes nas células do músculo liso e macrófagos das vias respiratórias está correlacionada com a fisiopatologia da asma e rinite alérgica. Assim, o montelucaste inibe a

broncoconstrição por impede a estimulação provocada pela interação entre os leucotrienos e os seus recetores<sup>17</sup>;

- Fluticasona + Formoterol – a Fluticasona é um glucocorticoide sintético, que quando inalado, possui uma potente atividade anti-inflamatória nos pulmões. Já o formoterol é um agonista seletivo dos recetores adrenérgicos  $\beta_2$  de longa ação, que atua a nível pulmonar, quando inalado, como broncodilatador. A sua associação na forma de suspensão pressurizada para inalação, está indicada no tratamento regular da asma quando um dos componentes não é suficiente<sup>18</sup>;
- Budesonida – corticosteróide de aplicação tópica nasal com atividade anti-inflamatória local indicado no tratamento da rinite alérgica<sup>19</sup>;
- Mometasona – glucocorticoide de aplicação tópica nasal com atividade anti-inflamatória local indicado no tratamento da rinite alérgica<sup>20</sup>;
- Salbutamol – é um agonistas adrenérgico beta de curta duração utilizado no tratamento sintomático de obstrução das vias aéreas como acontece no broncoespasmo<sup>21</sup>;
- Azitromicina – é um macrólido, isto é, um antibiótico utilizado no tratamento de infeções do trato respiratório<sup>22</sup>.

Tendo em conta o descrito, e uma vez que o tratamento prescrito pelo médico é eficaz, aconselhei a doente a retomar essa terapêutica o mais depressa possível, uma vez que os fármacos prescritos na urgência atuam de forma similar aos que esta jovem já utiliza. Alerttei-a, no entanto que deveria de retomar as consultas o mais breve possível para que o médico definisse os períodos de pausa do tratamento de forma a evitar novas situações de urgência.

Relativamente ao antibiótico, e uma vez que a jovem não apresentou nenhum sintoma de infeção (febre, dores, entre outros), aconselhei que o melhor seria não tomar este fármaco.

### **3.3 Caso Prático 3**

Jovem P, de 20 anos, dirige-se à farmácia a queixar-se de dores muito fortes na zona vaginal. Menciona que já terá ido ao médico, há cerca de 2 dias, o qual lhe prescreveu um antibiótico do qual ela não se lembra o nome, sabendo que terá de o tomar 3 dias e que o último comprimido será tomado no dia seguinte. Tem também consigo um creme vaginal

(Clotrimazol) receitado pelo médico que coloca antes de se deitar, mas refere que não sente qualquer efeito nem do creme nem do antibiótico.

### Intervenção no Caso Prático III

Inicialmente questionei a jovem sobre como estaria a aplicar o creme, pelo que após a sua demonstração notei que o problema não estaria na aplicação. De seguida questionei se utilizava algum tipo de solução de lavagem da zona íntima, como por exemplo, *Saforelle*<sup>®</sup>, respondendo-me a utente que não. Uma vez que o creme não estaria a fazer qualquer efeito, aconselhei então esse produto que, devido à ação da Bardana é utilizado para aliviar irritações e sensações de desconforto<sup>23</sup>. Uma vez que o antibiótico não estaria a fazer efeito aconselhei a regressar ao médico para rever o tratamento, alertando também para evitar relações sexuais durante alguns dias.

## **Conclusão**

Ao longo dos 4 anos de MICF o futuro farmacêutico tem a oportunidade de adquirir várias competências e conhecimentos que considero essenciais para o seu sucesso. No entanto essas competências e conhecimentos são inúteis se não for possível utilizá-los durante o curso, sendo o Estágio Curricular umas das melhores oportunidades para as colocar em prática.

Assim, esta Unidade Curricular teve para além de um grande impacto no meu percurso académico, um grande impacto no futuro enquanto farmacêutico. O trabalho desenvolvido na Farmácia Higiene de Esgueira foi único e permitiu delinear um pouco do meu futuro enquanto farmacêutica, reforçando a paixão já antiga que possuo pelas Ciências Farmacêuticas. Ao longo de cerca de 810 horas sinto que cresci imenso, sendo capaz de uma forma um pouco mais autónoma, praticar o ato farmacêutico. Posso assim garantir que esta experiência me tornou um pouco mais preparada para o mercado farmacêutico e me deu algumas expectativas positivas relativamente ao meu futuro.

## Bibliografia

1. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. [Consultado a 15 de julho de 2018] Available at: <https://apps.uc.pt/courses/PT/course/1172>
2. INFARMED. Saiba mais sobre ciclo de vida de um medicamento. [Consultado a 15 de julho de 2018] Available at: <http://www2.portaldasauade.pt/NR/rdonlyres/AF66074E-75A5-4A1A-A87F-0CC40E22D583/0/SaibaMaisSobre2.pdf>
3. Kaizen Institute. [Consultado a 15 de julho de 2018] Available at: <https://pt.kaizen.com/home.html>
4. MAZZOCATO, P., STENFORS-HAYES, T., SCHWARZ, U. V. T., HASSON, H. & NYSTRÖM, M. E. Kaizen practice in healthcare: A qualitative analysis of hospital employees' suggestions for improvement. *BMJ Open* **6**, (2016) 1–8.
5. SMADI, S. AL. Kaizen strategy and the drive for competitiveness: Challenges and opportunities. *Compet. Rev.* **19**, (2009) 203–211.
6. Consultoria em Farmácia. [Consultado a 15 de julho de 2018] Available at: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/PhysicalDesignAutomation/GestaoeOperacao/Paginas/Consultoria.aspx>
7. FURTADO, C. Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012). *Gab. Estud. e Proj. Infarmed, I.P.* (2013) 1–21.
8. DAVIES, J., RAE, T. C. & MONTAGU, L. Long-term benzodiazepine and Z-drugs use in the UK: a survey of general practice. *Br. J. Gen. Pract.* (2017).
9. REUMATOLOGIA, S. P. DE. Artrite Reumatóide - como se trata. [Consultado a 15 de julho de 2018] Available at: <http://www.spreumatologia.pt/doencas/artrite-reumatoide/como-se-trata-/170>
10. Resumo das Características do Medicamento - Naproxeno. [Consultado a 15 de maio de 2018] Available at: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=5872&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5872&tipo_doc=rcm)
11. Resumo das Características do Medicamento - SKUDEXA. [Consultado a 15 de maio de 2018] Available at: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=592922&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=592922&tipo_doc=rcm)
12. Resumo das Características do Medicamento - Alprazolam. [Consultado a 15 de maio de 2018] Available at: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=36757&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=36757&tipo_doc=rcm)

13. Resumo das Características do Medicamento - Diazepam. [Consultado a 15 de maio de 2018] Available at: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=8895&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8895&tipo_doc=rcm)
14. KHAN, D. A. Allergic rhinitis and asthma: Epidemiology and common pathophysiology. *Allergy Asthma Proc.* **35**, (2014) 357–361.
15. Resumo das Características do Medicamento - Desloratadina. [Consultado a 15 de março de 2018] Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000313/WC500025540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000313/WC500025540.pdf)
16. Resumo das Características do Medicamento - Bilastina. [Consultado a 15 de março de 2018] Available at: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=50275&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50275&tipo_doc=rcm)
17. Resumo das Características do Medicamento - Montelukaste. [Consultado a 15 de março de 2018] Available at: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=54003&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=54003&tipo_doc=rcm)
18. Resumo das Características do Medicamento - fluticasona+formoterol. [Consultado a 15 de março de 2018] Available at: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=51232&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51232&tipo_doc=rcm)
19. Resumo das Características do Medicamento - budesonida. [Consultado a 15 de março de 2018] Available at: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=30992&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30992&tipo_doc=rcm)
20. Resumo das Características do Medicamento - Mometasona. [Consultado a 15 de março de 2018] Available at: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=592161&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=592161&tipo_doc=rcm)
21. Resumo das Características do Medicamento - Salbutamol. [Consultado a 15 de março de 2018] Available at: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=35924&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=35924&tipo_doc=rcm)
22. Resumo das Características do Medicamento - Azitromicina. [Consultado a 15 de março de 2018] Available at: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=36448&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=36448&tipo_doc=rcm)
23. Saforelle. [Consultado a 15 de julho de 2018] Available at: <https://www.saforelle.com/pt-pt/produtos/solucao-de-lavagem-saforelle/>

**Parte B – Relatório de Estágio no  
INFARMED**

## **Abreviaturas**

CNFT – Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Oportunities, Threats* (Forças, Fraqueza, Oportunidades, Ameças)

## **Introdução**

No último ano do MICEF, e com vista à conclusão do curso e obtenção do grau de Mestre, os estudantes têm a oportunidade de realizar um ou mais Estágios Curriculares em diferentes áreas relacionadas com o circuito do medicamento. Um dos locais de estágio oferecido é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., (INFARMED), o que constitui uma oportunidade única na perceção de todo o circuito do medicamento, desde a autorização de entrada no mercado até à vigilância do mesmo. O INFARMED é constituído por vários departamentos e comissões pelo que durante 4 meses pude trabalhar dentro de uma das muitas comissões que trabalham pela segurança e eficácia dos medicamentos, a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT).

### **I. O INFARMED**

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., também conhecido por INFARMED é um instituto público sediado em Lisboa, que tem como principal missão a supervisão dos setores do medicamento, dispositivos médicos e produtos cosméticos. O INFARMED apesar de ser um instituto público dotado de autonomia financeira, administrativa e património próprio encontra-se sobre a supervisão e tutela do Ministro da Saúde<sup>1</sup>.

O INFARMED está organizado em órgãos (como por exemplo o Conselho Diretivo, Conselho Consultivo, Comissões Técnico Especializadas, entre outras) e em unidades orgânicas, como por exemplo a Direção de Avaliação de Medicamentos, Direção de Produtos de Saúde, Direção de Inspeção e Licenciamento, entre outros<sup>2</sup>.

A presidência do Conselho Diretivo está atualmente entregue à Professora Doutora Maria do Céu Machado, sendo o Professor Doutor Rui Ivo o Vice-Presidente e a Professora Doutora Maria Sofia Martins vogal<sup>3</sup>.

Das várias comissões técnicas especializadas que atuam como órgãos consultivos do INFARMED e que são constituídas por personalidades externas à instituição, importa destacar a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), comissão na qual estagiei.

A CNFT é constituída por elementos (médicos ou farmacêuticos) provenientes de estabelecimentos e serviços do Serviço Nacional de Saúde, entre outras entidades. As suas

competências são variadas, competindo a esta comissão assegurar a articulação e partilha de informação entre os vários organismos do Sistema Nacional de Saúde (SNS), emitir pareceres sobre a utilização de medicamentos, elaborar protocolos de utilização de medicamentos, monitorizar o cumprimento dos critérios de utilização dos medicamentos, e ainda elaborar o Formulário Nacional do Medicamento, entre outros<sup>4</sup>.

## 2. Análise SWOT

Numa análise SWOT é um tipo de modelo de análise que engloba a avaliação de duas grandes dimensões: uma interna, em que se avaliam os pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weaknesses*) do objeto em análise; e uma externa em que se avaliam as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) que o objeto em análise enfrenta.

Desta forma farei uma avaliação do meu estágio em que analisarei os pontos fortes e pontos fracos do trabalho por mim desenvolvido na CNFT, bem como as oportunidades e ameaças que encontrei no decorrer do meu estágio nessa comissão (Tabela 1).

**Tabela 1:** Análise SWOT do estágio realizado na INFARMED.

<b>O trabalho desenvolvido</b>	Pontos Fortes	a) Conhecimentos teóricos; b) Aprendizagem contínua.
	Pontos Fracos	a) Duração do estágio.
<b>O decorrer do estágio</b>	Oportunidades	a) Composição da CNFT; b) Novos conhecimentos adquiridos.
	Ameaças	a) Deslocalização do INFARMED.

### 2.1 Pontos forte

#### a) Conhecimentos teóricos

Ao longo dos 4 anos curriculares de MICEF tive a oportunidade de adquirir vários conhecimentos nas variadas áreas das Ciências Farmacêuticas que tive a oportunidade de relembrar e colocar em prática durante este estágio curricular.

Um dos grandes desafios que encontrei no desenrolar deste estágio foi conseguir relacionar o medicamento com as patologias, bem como suas ações. Assim, saliento os conhecimentos adquiridos nas Unidades Curriculares de Farmacologia Geral, Farmacologia I, Farmacologia II, Farmacoterapia e Farmácia Clínica como essenciais para o trabalho que desenvolvi na CNFT.

## **b) Aprendizagem contínua**

Apesar da riqueza do Plano Curricular do MICEF, muitos conceitos não estão, ao final de 4 anos, bem assimilados. Para colmatar essa falha e para conseguir executar as tarefas atribuídas da melhor forma foi necessário, por vezes, procurar informação sobre os temas que iria ser discutidos nas reuniões plenárias da CNFT. Por isso considero que a minha vontade em aprender e procurar incessantemente novas informações sobre os vários temas discutidos foram um dos meus pontos fortes ao longo do estágio.

## **2.2 Pontos Fracos**

### **a) Duração do estágio**

Inicialmente o estágio teria a duração de 6 meses. No entanto, e por motivos pessoais tive de propor a sua redução para 4 meses, o que dada a oportunidade única que me foi dada, considero ser o ponto fraco que mais se destaca. Apesar de conseguir adquirir competências únicas que enriquecem o meu currículo, a continuação do estágio permitiria um muito maior enriquecimento para o meu futuro profissional enquanto farmacêutica.

## **2.3 Oportunidades**

### **a) Composição da CNFT**

Uma das grandes oportunidades que me foram dadas enquanto estagiária no INFARMED foi poder assistir às reuniões da CNFT, comissão para qual trabalhava. Esta comissão é composta quer por médicos quer por farmacêuticos hospitalares, e a opinião de todos é valorizada e tida em conta no momento de decisão. A relação harmoniosa entre os diferentes elementos pertencentes à CNFT e a troca de conhecimentos e experiências abordadas durante as reuniões foram para mim uma oportunidade única, que permitiu aperceber, entre outras, que é possível uma boa relação entre os profissionais de saúde.

### **b) Novos conhecimentos adquiridos**

A assistência às reuniões permitiu-me também adquirir vários conceitos e conhecimentos em áreas relacionadas com o medicamento que são pouco aprofundadas durante o curso. De entre os muitos conhecimentos adquiridos importa salientar dois: a farmacoeconomia e a utilização de medicamentos biossimilares.

A farmacoeconomia é de todas as áreas do medicamento, aquele que menos é abordada durante o curso. Saber avaliar o custo-efetividade é hoje em dia uma das principais competências que o farmacêutico, e não só, deverá adquirir dado o tão elevado número de moléculas existentes no mercado. Daí a presença nas reuniões tive um grande impacto para despertar a minha curiosidade nesse tema, bem como para perceber algumas escolhas terapêuticas que encontrei posteriormente no estágio em farmácia comunitária.

Os medicamentos biossimilares são de uma forma simples considerados os “genéricos dos medicamentos biológicos”. Adicionalmente, assistir à discussão sobre a utilização destes medicamentos na terapêutica e há construção da reflexão coletiva da CNFT sobre o tema foi uma oportunidade única de aprendizagem e de aprofundamento de conhecimentos deste tema.

## **2.4 Ameaças**

### **a) Deslocalização do INFARMED**

No final do ano 2017, e após a perda da oportunidade da deslocalização da Agência Europeia do Medicamento para o Porto, o governo português anunciou a mudança do INFARMED para essa cidade, dizendo que tal iria ocorrer até ao início de 2019. Esta decisão deixou todos os colaboradores do INFARMED perplexos e assustados, uma vez que tal resolução acarreta mudanças drásticas na vida pessoal e profissional de todos. Assim, viveu-se dentro do INFARMED um período conturbado de incerteza relativamente ao futuro da instituição, que coloca em risco o trabalho desenvolvido por este organismo. Apesar de todo o trabalho se desenvolver de uma forma natural até ao momento em que terminei o estágio, não deixa de ser uma ameaça, uma vez que põe em causa a qualidade do trabalho desenvolvida pelos departamentos que auxiliam a Dra Madalena e a CNFT.

## **Conclusão**

A oportunidade de conseguir estagiar num instituto como o INFARMED é algo de irrepetível que apenas é possível ao frequentar a Unidade Curricular de Estágio na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Toda a experiência e competências adquiridas são uma grande mais valia no meu currículo, e um fator diferenciador no mercado de trabalho.

Para além disso, a experiência de trabalhar em outras áreas relacionadas com as Ciências Farmacêuticas, e não só em Farmácia Comunitária é uma oportunidade única que me permitiu descobrir desafios aliciantes na área regulamentar do medicamento.

## **Bibliografia**

1. Apresentação do Infarmed. [Consultado a 15 de julho de 2018]. Available at: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
2. Estrutura do Infarmed. [Consultado a 15 de julho de 2018]. Available at: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>
3. Conselho Diretivo. [Consultado a 15 de julho de 2018]. Available at: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/conselho-diretivo>
4. CNFT. [Consultado a 15 de julho de 2018]. Available at: [http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao\\_nacional\\_de\\_farmacia\\_terapeutica](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao_nacional_de_farmacia_terapeutica)

Parte C – Alterações do ritmo circadiano  
e a depressão: causa ou efeito

## Abreviaturas

5-HT – Serotonina

AANAT – Arilaquilamina N-acetiltransferase

ACTH – Hormona Adrenocortiotrópica

AMPA –  *$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid*

ASMT – Acetilserotonina – O – metiltransferase

AVP – Arginina vasopressina

*Bmal 1 – brain and muscle Arnt-like protein 1*

*Clock – Circadian locomotor output cycles Kaput*

CREB – *cAMP responsive elemento-binding protein*

CRH – Hormona libertadora de corticotropina

*Cry – Cryptochrome*

DSPS – Síndrome de Fase Retardada do Sono

FASP – Síndrome de Fase Avançada do Sono

GABA – Ácido  $\gamma$ aminobutírico

GRP – Peptídeo libertador de gastrina

HPA – Eixo Hipófise-Adrenal

KO – *knockout*

MAO – Monoamina oxidase

NA – Noradrenalina

NMDA – *N-methyl-D-aspartate*

*NPAS2 – neuronal PAS domain containing protein 2*

*Per – Period*

PI3 – Fosfoinositídeo 3 cinase

PKC – Proteína cinase C

PLC – Fosfolipase C

PVN – Núcleo Paraventricular do Hipotálamo

QR2 – Quinona Redutase 2

*REV-ERB $\alpha/\beta$  – nuclear receptor subfamily 1 group D-member 1*

RG – Recetor glucocorticoide

RHT – Trato Retinohipotalâmico

RM – Recetor mineralocorticoide

RORE – Elemento responsivo ROR

*RORα* – *retinoid-related orphan receptor alfa*

SCG – Gânglio Cervical Superior

SCN – Núcleo Supraquiasmático

SNP – *single nucleotide polymorphism*

TH – Tirosina Hidroxilase

VIP – Polipeptídeo intestinal vasoativo

## **Abstract**

All biological processes have circadian rhythm. This rhythmicity is generated by mechanisms of transcription and translation of genes, the so-called clock genes. These interact with each other, regulating their expression, as well as interacting with other genes. One of the most important aspects to consider that a process has a circadian rhythm is the ability to synchronize. This is possible thanks to the central clock, the suprachiasmatic nucleus, which produces signals capable of keeping the whole organism in tune. Two of the most studied endogenous "Zeitgebers" (endogenous molecules capable of synchronizing processes) are melatonin and cortisol, and their deregulation is documented in several neuropsychiatric diseases such as depression. Thus, the desynchronization of the circadian rhythm as a causative factor of the disease gained great focus in the investigation. However, the relationship between depression and circadian rhythm is bidirectional, and the pathophysiological mechanisms of the disease can, on their own, cause changes in the circadian rhythm.

**Key words:** Depression; Circadian rhythm; Clock genes; Melatonin; Cortisol.

## **Resumo**

Todos os processos biológicos exibem ritmo circadiano. Essa ritmicidade é gerada por mecanismos de transcrição e tradução de genes, os chamados genes relógio. Estes interagem entre si, regulando a sua expressão, bem como interagem com outros genes. Um dos aspectos mais importantes para se considerar que um processo possui ritmo circadiano é a capacidade de este se sincronizar. Tal é possível graças ao relógio central, o núcleo supraquiasmático, que produz sinais capazes de manter a todo o organismo em sintonia. Dois dos "Zeitgebers" endógenos (moléculas endógenas capazes de sincronizar processos) mais estudados são a melatonina e o cortisol, estando a sua desregulação documentada em várias doenças neuropsiquiátricas como a depressão. Assim, as dessincronizações do ritmo circadiano enquanto fator causador da doença ganhou grande foco na investigação. No entanto a relação entre depressão e ritmo circadiano é bidirecional, podendo os mecanismos fisiopatológicos da doença provocar, por si só, as alterações no ritmo circadiano.

**Palavras – chave:** Depressão; Ritmo circadiano; Genes Relógio; Melatonina; Cortisol.

## **Introdução**

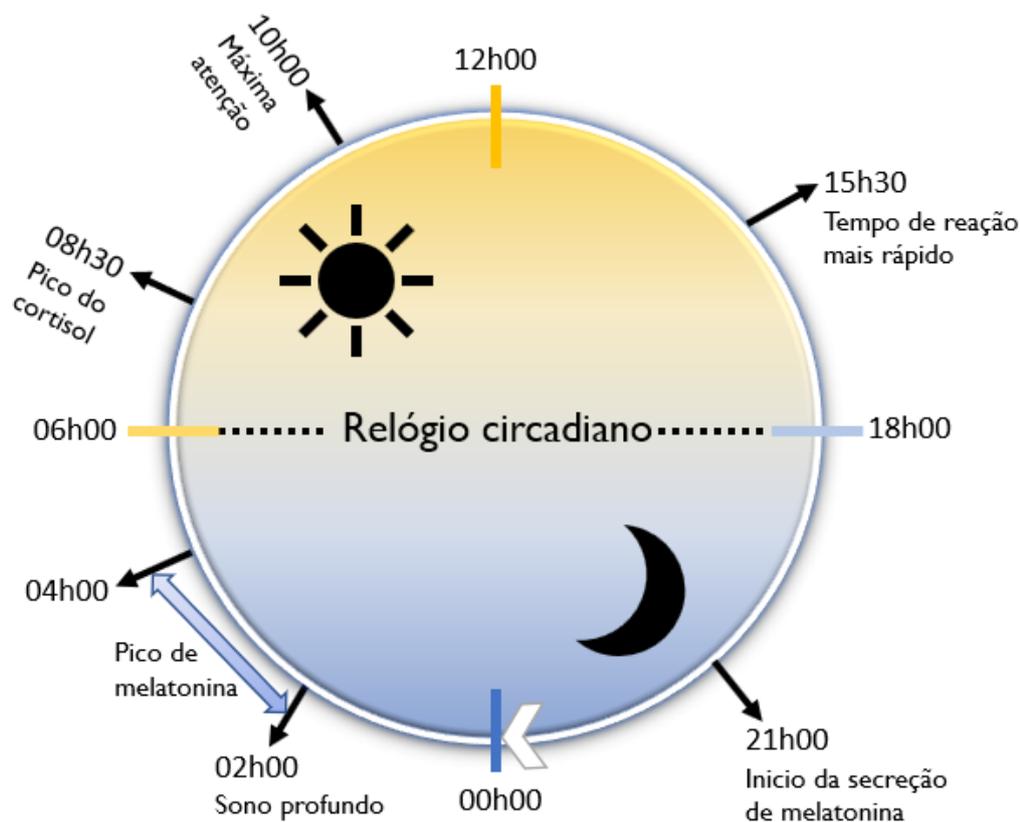
Todos os processos biológicos possuem um ritmo com duração de cerca de 24 horas, sendo por isso denominados de ritmos circadianos<sup>1-3</sup>. Estes, são gerados por ação de mecanismos celulares de transcrição e tradução de genes e ocorrem em praticamente todas as células do organismo, pelo que devem ser capazes de sincronizar-se para assim manter a estabilidade dos processos<sup>4</sup>. No entanto, muitas das vezes ocorrem dessincronizações que originam doenças, como é o caso da depressão.

A depressão é uma doença bastante comum e incapacitante, caracterizada por tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimentos de culpa e de baixa autoestima, bem como perturbações do sono e apetite<sup>5</sup>. Estes sintomas estão associados a várias alterações de processos biológicos, incluindo o próprio ritmo circadiano<sup>6</sup>.

A presente monografia tem como principal objetivo associar as alterações de ritmo circadiano ao aparecimento da depressão, bem como rever principais alvos terapêuticos a ter em conta no desenvolvimento de novos fármacos antidepressores.

### **1. Ritmo circadiano, relógios biológicos e sincronização**

Quase todos os organismos exibem ritmos de 24h nos seus processos biológicos, que têm por nome ritmos circadianos (do latim *circa*- aproximadamente e *-diem* dia)<sup>1</sup>, que correspondem ao ciclo dia/noite provocado pela rotação da Terra (Figura 1). No caso de um adulto saudável o ciclo dura, exatamente 24h e  $11 \pm 16$  minutos<sup>2</sup>. Para que um processo possa ser considerado como circadiano deve de ser capaz de ocorrer de uma forma cíclica livre, de sincronizar-se com outros processos, e de possuir a capacidade de compensar mudanças de temperatura para manter a periodicidade<sup>4</sup>.



**Figura 1:** Representação esquemática do ritmo circadiano de alguns processos fisiológicos<sup>1,7</sup>

A nível celular, o ritmo circadiano é regulado por fatores de transcrição de um conjunto de genes, designados por relógios moleculares e genes relógios, por mecanismos transcripcionais e pós-transcripcionais<sup>2</sup>. Assim, para a geração de ritmicidade intrínseca de cada célula é necessário que certos fatores de transcrição induzam a transcrição de genes relógio, que por sua vez inibem a sua transcrição, formando um sistema de *feedback* transcrição-tradução. Este mecanismo vai ainda interferir com o nível de expressão de outros genes, de modo a que ocorra sincronização de processos celulares<sup>1</sup>.

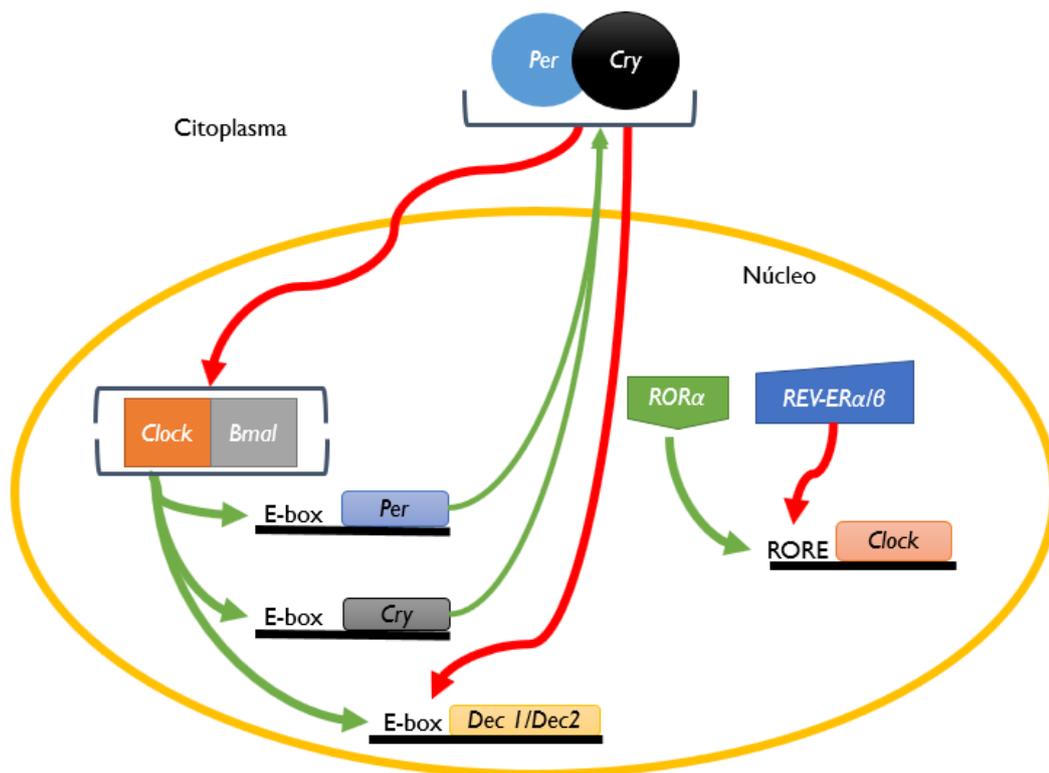
Os fatores de transcrição *Bmal 1* (*brain and muscle Arnt-like protein*), *Clock* (*Circadian locomotor output cycles Kaput* ou *NPAS2 - neuronal PAS domain containing protein 2* - no tecido neuronal) dimerizam e interagem com elementos promotores *E-box* (5'-CANNTG-3'), originando a transcrição dos genes relógio *Per 1-3* (*Period*) e *Cry 1-2* (*Cryptochrome*). Estes genes são traduzidos em proteínas instáveis e que formam complexos que a determinada altura migram para o núcleo, inibindo a ação de *Bmal* e *Clock* e, por conseguinte, a sua própria síntese<sup>1,8</sup>.

A quantidade de proteína *Per* e *Cry* atinge o máximo da sua produção no início da noite, diminuindo a partir daí, enquanto a atividade de *Clock-Bmal1* aumenta gradualmente

durante a noite. Existe ainda um mecanismo secundário mediado pelos fatores de transcrição *REV-ERBa/β* (*nuclear receptor subfamily 1 group D-member 1* também conhecido por NR1D1) e *RORα* (*retinoid-related orphan receptor alfa* ou NR1F1) que participam na ritmicidade celular. Estes fatores de transcrição competem pela ligação a um elemento responsivo ROR (*RORE*) no promotor de *Bmal1*, sendo a transcrição inibida caso atue o *REV-ERBa/β* ou promovida no caso da interação com *RORα*. Existe ainda um terceiro mecanismo de regulação do ritmo circadiano regulado pelos genes *Dec1* e *Dec2* (*differentiated embryonic chondrocyte gene 1 and 2*) que possuem elementos promotores *E-box* com o qual o complexo *Clock/Bmal1* interagem, promovendo a sua transcrição. Por sua vez a interação do *E-box* com *Per* e *Cry* inibe a transcrição de *Dec1* e *Dec2*. A transcrição destes genes é também regulada pelas suas proteínas<sup>1,2,4,8</sup>.(Figura 2)

Para que se inicie um novo ciclo é necessário que os fatores *Bmal1* e *Clock* possam atuar de novo, promovendo a transcrição de *Per* e *Cry*. Para isso é necessário que *Per* e *Cry* sejam destruídas para que assim o complexo *Bmal1/Clock* induza a transcrição destes genes. Assim, o complexo *Per/Cry* é degradado no proteossoma após fosforilação da proteína *Per* pela proteína cinase Iε (CKIε), seguida de ubiquitinação. Já a proteína *Cry* é degradada por fosforilação no núcleo pela FBXL3, uma proteína F-box tipo E3 ligase, o que encurta o período circadiano. No entanto, a ligação *Cry* com FBXL21 no citosol estabiliza *Cry*, apresentando esta enzima o efeito contrário de FBXL3. Já a duração da ação de *Bmal1* é mediada pela interação com SUMO 2/3 (*small ubiquitin-like modifier 2/3*), promovendo a degradação dependente de ubiquitina<sup>1,2,4</sup>.

Outro mecanismo de regulação do ritmo circadiano é através do controlo epigenético, estando demonstrado que a modificação de histonas regula o mecanismo de transcrição-tradução dos genes relógio. Por exemplo, o complexo *Per/Cry* recruta um complexo proteico (PSF/Sin3-HDAC) que inibe a transcrição por deacetilação de histonas 3 e 4, alterando assim a expressão génica<sup>1</sup>.



**Figura 2:** Esquema representativo da interação entre os genes relógio. As setas a verde representam o favorecimento da transcrição dos genes relógio e a vermelha a inibição da transcrição. O complexo *Clock/Bmal* interage com elementos E-box dos promotores dos genes *Per* e *Cry*, promovendo a sua transcrição. No citoplasma, estes dimerizam e ao regressarem ao núcleo interagem com o *Clock/Bmal* inibindo-o. Adicionalmente, o complexo *Clock/Bmal* também interage com um elemento E-box do promotor dos genes *Dec1* ou *Dec2*, também associados à geração de ritmo celular. Enquanto isso, o heterodímero *Per/Cry* inibe a transcrição destes genes. Por sua vez, a transcrição de *Clock* pode ser controlada por fatores de transcrição *RORα* e *REV-ERα/β* que, respetivamente, podem induzir ou inibir a expressão de *Clock*<sup>1,2,4,8</sup>.

Assim, o ritmo circadiano de processos fisiológicos é conduzido por osciladores endógenos capazes de sincronizados por fatores exógenos, conhecidos por *Zeitgbers*, como os ciclos diários de luz/escuridão, temperatura, consumo de alimentos, interação social e atividade físicas<sup>4,9</sup>.

O ritmo circadiano do organismo é regulado por relógios centrais e relógios periféricos moleculares localizados nas células dos diversos órgãos. O Relógio Central principal localiza-se no núcleo supraquiasmático (*Suprachiasmatic Nucleus*, SCN) do hipotálamo, e é regulado pela luz solar<sup>2,4</sup>. Este Relógio Central principal funciona como um “pacemaker” do ritmo circadiano, e sincroniza os ritmos circadianos dos outros relógios (centrais e periféricos)<sup>4,7</sup>.

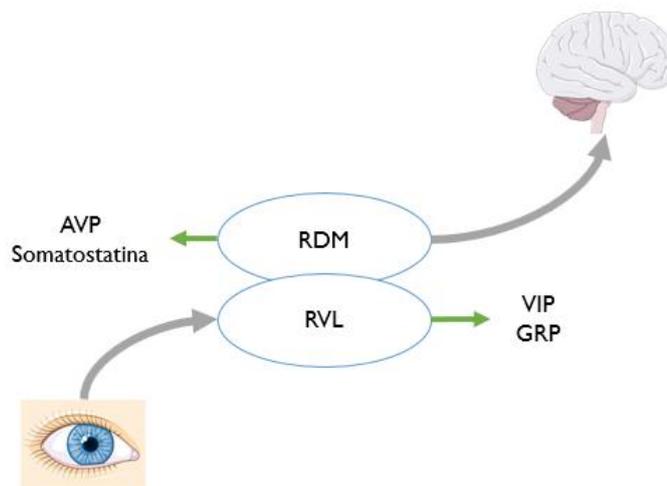
O Relógio Central e os Relógios Periféricos regulam-se mutuamente, como será explicado na próxima secção.

## 1.1 Sistema de regulação do Ritmo circadiano pelos Relógios Central e Periféricos

O núcleo supraquiasmático (SCN), também conhecido por Relógio Central, é constituído por duas regiões na zona anterior do hipotálamo (designados por núcleos) acima do quiasma ótico, cerca de 3 cm atrás do olho <sup>4,7</sup>. Na sua maioria é composto por neurónios GABAérgicos e anatomica e fisiologicamente classificado em duas regiões: região ventrolateral (“core”) e a região dorsomedial (também designada por região “shell”)<sup>4</sup>. (Figura 3 e Tabela 1)

**Tabela 1:** Principais diferenças entre a região ventrolateral e dorsomedial do núcleo supraquiasmático<sup>4,7</sup>.

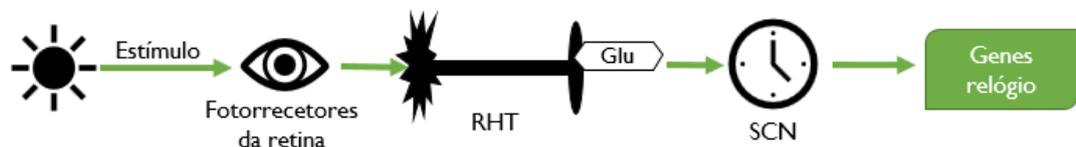
	Região ventrolateral do SCN	Região dorsomedial do SCN
Neuropeptídeos produzidos	Polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP); Peptídeo libertador de gastrina (GRP).	Arginina vasopressina (AVP); Somatostatina.
Papel no funcionamento do SCN	Recebe os <i>inputs</i> da retina por via do trato retinohipotalâmico (RHT); Interação com melatonina.	Envio de <i>outputs</i> para centros excitatórios, células neuroendócrinas e neurónios pré-autonómicos.



**Figura 3:** Representação esquemática do núcleo supraquiasmático. As setas a cinzento representam os circuitos neuronais (*input* e *output*) que ocorrem nas regiões desta estrutura. As setas verdes representam os neuropeptídeos sintetizados em cada uma das regiões. RDM, região dorsomedial; RVL, região ventrolateral; AVP, arginina vasopressina; GRP, peptídeo libertador de gastrina; VIP, polipeptídeo intestinal vasoativo

O SCN sincroniza a maioria dos ritmos circadianos biológicos sendo o único relógio que é reiniciado por estímulos da luz ambiental<sup>2</sup>. Regula o ritmo circadiano da secreção da melatonina pela glândula pineal, o ritmo “sono/vigília” e a temperatura corporal central<sup>3</sup>.

Os estímulos luminosos ativam os fotorreceptores na retina que produzem o respectivo estímulo nervoso de ativação das células ganglionares (Figura 4). O impulso nervoso é então transmitido ao SCN por axônios desmielinizados por via do trato retinohipotalâmico (RHT)<sup>7</sup>. Na região ventrolateral do SCN é libertado o neurotransmissor glutamato do RHT, que após ligação ao seu recetor promove a fosforilação do elemento ligando de proteína cAMP-Ca<sup>2+</sup> (CREB), resultando na transcrição de genes relógio como *Per1*, *Per2* e *Dec1*<sup>4</sup> e na remodelação da cromatina<sup>1</sup>.



**Figura 4:** Transmissão de estímulo luminoso captado pela retina, pela via do RHT. Na região ventrolateral do SCN é libertado glutamato, que provoca a transcrição de certos genes relógio pelo SCN<sup>1,2,4,7</sup>.

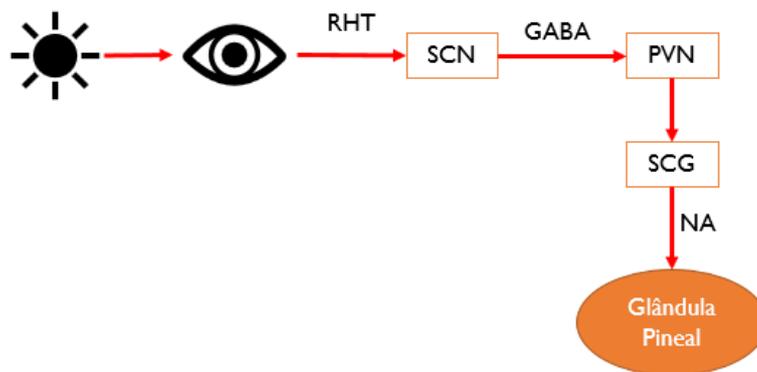
Os relógios periféricos funcionam de forma independente do central, no entanto são continuamente ressinchronizados pelo ritmo gerado no relógio central<sup>2</sup>. Assim que o relógio central é acertado pela luz, sincroniza os relógios periféricos para o mesmo ciclo de 24h por vários mecanismos, muitos deles que permanecem ainda desconhecidos<sup>4</sup>. Compete assim, ao SCN regular de forma direta ou indireta (por exemplo através da síntese de hormonas como a melatonina ou cortisol) o ritmo circadiano dos processos biológicos das diferentes estruturas do organismo<sup>2</sup>.

## 1.2A melatonina

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é uma hormona, sintetizada durante o sono pela glândula pineal<sup>3</sup>, localizada perto do centro do cérebro, entre os dois hemisférios<sup>10</sup>. Em condições fisiológicas normais, a sua concentração varia entre 30 - 400µM, sendo que na ausência de sinais de luz a sua concentração varia entre os 100 - 400µM<sup>11</sup>. Por isso, e uma vez que a produção de melatonina é máxima durante o período noturno, esta é

também conhecida como a hormona da escuridão, com um pico na sua síntese entre as 01h e 04h<sup>10</sup>.

Como referido, a libertação de melatonina pela glândula pineal é regulada pela exposição à luz, sendo a luz um inibidor da sua produção. O sinal de luz transmitido via RHT induz a libertação da GABA pelo SCN<sup>10</sup>, seguindo o impulso gerado por uma via através do núcleo paraventricular do hipotálamo e terminando com sinapse noradrenérgica entre o gânglio cervical superior e a glândula pineal, inibindo assim a produção de melatonina<sup>3,10</sup>. (Figura 5)



**Figura 5:** Inibição da síntese de melatonina na glândula pineal por interação de estímulo luminoso na retina que é transmitido para o SCN por via do RHT. No SCN é libertado GABA para o PVN, seguindo o impulso para o SCG, onde a noradrenalina é libertada, interagindo com recetores adrenérgico da glândula pineal. RHT, Trato Retinohipotalâmico; SCN, Núcleo Supraquiasmático; PVN, Núcleo Paraventricular do Hipotálamo; SCG, Gânglio Cervical Superior; GABA, Ácido γaminobutírico; NA, Noradrenalina<sup>10</sup>.

A melatonina é sintetizada a partir do aminoácido triptofano, que é convertido em serotonina<sup>12</sup>. De seguida, a serotonina é então convertida em melatonina pela ação de duas enzimas a arilaquilamina N-acetiltransferase (AANAT, também conhecida por serotonina – N – acetiltransferase ou SNAT) e a hidroxiindole – O – metiltransferase (HIOMT ou acetilserotonina – O – metiltransferase, ASMT)<sup>10-12</sup>. A regulação da enzima AANAT, com o forte aumento da sua atividade durante a noite, é o principal passo que regula a produção de melatonina<sup>12</sup>.

A produção de melatonina não ocorre apenas na glândula pineal, tendo sido identificada a sua produção noutros locais, tais como a retina, testículos, pele, tiroide, entre outros órgãos, sendo possível encontrar as enzimas responsáveis pela biossíntese em algumas dessas estruturas. No entanto, em condições normais, não ocorre a libertação de

melatonina para a circulação sanguínea, tal como acontece na glândula. Para além disso a sua produção não ocorre, excetuando na retina, de forma rítmica<sup>12</sup>.

Após a sua síntese na glândula pineal, a melatonina é rapidamente libertada para a corrente sanguínea<sup>12</sup>, devido à sua lipossolubilidade que permite que consiga rapidamente passar as membranas celulares, não sendo armazenada. Na corrente sanguínea a melatonina, tal como descrito por Cardinali *et al.*(1972) consegue ligar à albumina, uma proteína plasmática<sup>11</sup>, sendo distribuída pelo organismo. O seu tempo de semi-vida é bastante curto (cerca de 30 minutos, dependendo da espécie animal), pelo que as concentrações plasmáticas de melatonina refletem a atividade da glândula pineal<sup>11,12</sup>. No fígado, a melatonina é hidroxilada a 6 – hidroximelatonina, que posteriormente é conjugada e excretada na urina. 50 a 80% da melatonina é excretada na forma de derivado de sulfato e 5 a 30% como glucoronido<sup>11</sup>. No entanto, a melatonina sofre diferentes metabolizações em outros órgãos. Por exemplo, no cérebro a melatonina sofre uma clivagem oxidativa no anel pirrólico. Esta via metabólica é muito importante uma vez que a melatonina não é apenas libertada na corrente sanguínea, mas também no fluido cérebroespinal. Os principais metabolitos obtidos por esta via são: N–acetil–N–formil–5–metoxiquinuramina (AFKM) e N–acetil–5–metoxiquinuramina (AMK). Estes metabolitos conseguem reagir com espécies reativas de oxigénio e azoto<sup>11</sup>, podendo por isso estar associados ao potencial antioxidativo da melatonina.

Quer a melatonina quer os seus metabolitos conseguem modular uma variedade de respostas celulares através da sua interação com recetores da melatonina: MT1 e MT2<sup>11</sup>. Estes recetores estão presentes em diversos locais do organismo: Sistema Nervoso Central (no qual se inclui o SCN), trato gastrointestinal, coração, rins, entre outros<sup>3</sup>. Esses pertencem à superfamília de recetores acoplados à proteína G com 7 domínios transmembranares (*seven-transmembrane G-protein-coupled protein* ou GPCR)<sup>13</sup>. Ambos os recetores estão ligados a proteínas G $\alpha_i$ , pelo que de uma forma geral, a ativação dos recetores origina um sinal celular através da diminuição de cAMP<sup>3,14</sup>, podendo também atuar pela via da MAP cinase ou PI3 (fosfoinositídeo 3 cinase) que origina a ativação da fosfolipase C (PLC) e proteína cinase C (PKC)<sup>3</sup>. No entanto, a identidade específica da proteína G que transduz a resposta celular nos tecidos não é conhecida, podendo a melatonina provocar múltiplas respostas intracelulares<sup>11</sup>. De uma forma geral, pensa-se que o recetor de melatonina MT1, que acopla geralmente a proteínas G $\alpha_i$  e G $\alpha_{q/11}$  possa atuar por duas vias:

- Via mediada pela subunidade  $\alpha$ , que leva à diminuição da formação de cAMP, e por consequência à inibição da proteína cinase A e da fosforilação do CREB (*cAMP responsive elemento-binding protein*);
- Via mediada pelas subunidades  $\beta\gamma$  da proteína  $G_s$ , que potencia a ativação da fosfolipase pela prostaglandina  $F2\alpha$ , e que promove o aumento do turnover de fosfoinosídeo<sup>11,14</sup>.

Para além destes efeitos, a ativação de recetores MTI pode também regular o fluxo iónico celular, bem como os canais iónicos. Por exemplo, a nível neuronal o potencial de ação pode ser modulado pela ativação do recetor MTI que origina a ativação de canais *Kir3* (canal de potássio acoplado a proteína G) e canais de cálcio dependente de voltagem<sup>11,14</sup>. No que toca ao recetor de melatonina MT2, e à semelhança do MTI, a sua ativação também leva a uma inibição da formação de cAMP. No entanto, a alterações no ritmo circadiano são mediadas pela ativação da PKC, suscitando-se de uma sinalização mediada pela via da PLC/diacilglicerol<sup>11</sup>. Ambos os recetores conseguem ainda, ativar outras vias de sinalização celular, como a ERK1/2 e a PI3K/AKT<sup>10</sup> bem como conseguem oligomerizar, isto é, formar homo e heterómeros de recetores (MTI+MTI, MT2+MT2 e MTI+MT2), o que provavelmente combina as capacidades dos dois recetores<sup>10,14</sup>.

A melatonina possui ainda um terceiro local de ligação a nível celular, o MT3, não sendo um recetor, mas sim uma enzima, a Quinona Redutase 2 (QR2)<sup>3</sup>. Esta enzima é uma flavoproteína citosólica dependente de FAD (dinucleótido de flavina e adenina) capaz de reduzir quinonas usando como co-substrato a N-ribosil e N-alquildihidronicotinamida. Esta interação melatonina–QR2 é um dos mecanismos que explica o efeito da melatonina enquanto molécula com propriedades antioxidantes<sup>12,15</sup>. Outro dos mecanismos que foi sugerido baseia-se na capacidade desta hormona funcionar como dadora de eletrões, neutralizando os radicais livres das células<sup>15</sup>.

Em altas concentrações, a melatonina pode interagir com proteínas intracelulares do citoesqueleto, como a calmodulina, calreticulina e tubulina<sup>12</sup>.

Tendo em conta o descrito, os efeitos da melatonina no organismo são muito variados, sendo esta capaz de modular desde efeitos visuais, neuroendócrinos, reprodutivos, vasculares, adaptação sazonal ou de termorregulação a efeitos antidepressores, anti-inflamatórios e antioxidantes entre outros<sup>10,11</sup> (Tabela 2). O mecanismo pelo qual a melatonina atua na regulação da expressão dos genes relógio das várias células não é, ainda, totalmente conhecido<sup>14</sup>.

**Tabela 2:** Principais efeitos provocados pela interação da melatonina com os seus recetores no Sistema Nervoso, Sistema Imunitário e Metabolismo<sup>12,14,15</sup>.

Órgão/Sistema	Efeito
<b>SCN</b>	Interação com MT2 induz avanço de fase na atividade neuronal por sinalização da via de PKC; Interação com MT1 medeia efeito inibitório da melatonina por inibir CREB, o que origina mudanças no relógio endógeno.
<b>Pâncreas</b>	Exposição prolongada a melatonina origina o aumento da secreção de insulina pelas células $\beta$ pancreáticas por ativação dos recetores MT1.
<b>Linfócitos</b>	Indução da síntese de IL2 e recetores de IL2.
<b>Sistema Imunitário</b>	Ativação de MT1 promove resposta imunitária adquirida, enquanto os MT2 promovem a resposta imunitária inata.
<b>Sistema Nervoso Central</b>	Regula comprimento dendrítico, complexidade e espessura dos neurónios do hipocampo. Recetores MT2 estão associados à formação de sinapses e axogénese e proteção contra agentes oxidativos. Recetores MT1 estão associados a funções pré-sinápticas como libertação de neurotransmissores, como por exemplo, no hipocampo ventral, área préóptica e hipotálamo onde inibem a libertação de dopamina e na habenula onde aumenta a neurotransmissão glutamatérgica.

O ritmo da melatonina é um sinal hormonal importante, funcionando como um sincronizador interno (ou “Zeitgeber” interno), isto é, a melatonina é capaz de sincronizar os relógios internos periféricos e o funcionamento do SCN, modulando o próprio relógio central<sup>11</sup>. O seu efeito enquanto sincronizador interno baseia-se na sua capacidade de regular a expressão de vários genes relógio, tais como *Per1*, *Per2*, *Bmall*, *REV-ERB $\alpha$* , *Clock* e *Cry1* em vários tecidos<sup>2</sup>.

### 1.3 O cortisol

O cortisol é uma hormona glucocorticoide produzido no córtex da glândula suprarrenal que desempenha um papel importante na resposta ao stress<sup>8,16</sup>, bem como na regulação do ritmo circadiano. As concentrações séricas desta hormona revelam ritmicidade, coincidindo o seu pico com o início de atividade, isto é, com o início do dia. O cortisol é considerado como um sincronizador do ritmo circadiano por originar ritmo de forma direta ou indireta na expressão génica de uma data de genes em determinadas células alvo<sup>8</sup>.

Perante estímulos do sistema límbico, o eixo neuroendócrino hipófise-adrenal (HPA) é ativado, o que conduz a um aumento da produção de glucocorticoides<sup>16</sup>. A ativação, em certas regiões cerebrais de circuitos neuronais sensíveis ao stress promove a excitação de neurónios neurosecretórios do núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) que conduz à libertação de hormona libertadora de corticotropina (CRH) e AVP para o sistema porta hipotálamo-hipofise<sup>7,8</sup>. O CRH na hipófise estimula a síntese e libertação de Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH) das células corticotróficas para a corrente sanguínea. Por sua vez, a AVP liga-se a recetores VP3 presentes nas células corticotróficas da hipófise, ativando a proteína cinase C, o que leva à libertação da ACTH<sup>7</sup>. Esta interage com recetores de ACTH na zona fasciculada da glândula suprarrenal, promovendo a libertação do cortisol. Por fim, o cortisol interage com recetores intracelulares nas células alvo, originando uma resposta celular<sup>8</sup>, como por exemplo, aumento do estado de alerta, mobilização da glucose e de ácidos gordos e melhoria na formação de memória<sup>16</sup>.

A secreção de ACTH é controlada pelo relógio central SCN, quer pelo controlo do eixo HPA, quer por regulação pelo Sistema Nervoso Autónomo, como se descreve em seguida. O SCN controla a libertação de ACTH, inibindo-a, por vários mecanismos. Um deles é através da inervação da zona subparaventricular e dorsomedial do hipotálamo, que por sua vez conecta com os neurónios da zona PVN responsáveis pela libertação de CRH e AVP. Outra é a libertação pelo próprio SCN de AVP que se considera inibir diretamente a libertação de ACTH. Uma terceira hipótese de regulação envolve a presença de relógios locais no PVN e hipófise com capacidade de controlar a secreção de cortisol pela suprarrenal<sup>8</sup>.

A regulação da libertação da ACTH também ocorre através da inervação do Sistema Nervoso Autónomo, em que o SCN atua na glândula suprarrenal através da inervação nervosa esplénica. Sinais do sistema nervoso autónomo derivado do SCN são transmitidos pelos neurónios pré-autonómicos do SCN e intermediolaterais preganglionares simpáticos da espinal medula até à glândula suprarrenal, onde possivelmente regulam a sensibilidade dos recetores à ACTH. A libertação de cortisol em resposta a pulsos de luz ocorre antes da secreção promovida pelo eixo HPA, pelo que se pode inferir que a inervação simpática permite que a glândula renal receba um rápido *input* de informação sobre a estimulação luminosa, independentemente do estado de ativação do eixo HPA<sup>8</sup>.

O cortisol é uma molécula bastante lipofílica, pelo que após a sua síntese é logo libertada para a corrente sanguínea, ligando-se á proteína CBG (*corticosteroid binding globulin*)

sendo distribuída. Para além disso a sua lipofilicidade permite que atravesse a barreira hemato-encefálica, bem como atravesse a membrana celular por difusão passiva nas células alvo. No citosol interage com recetores glucocorticoides (RG) bem como com recetores mineralocorticoides (RM), recetores hormonais nucleares que funcionam como fatores de transcrição ativados por ligandos. Após o cortisol ligar, ocorre a dissociação de hsp90 (*heat shock protein 90*) e translocação dos recetores ativados para o núcleo onde formam homo e/ou heterodímeros. Estes por sua vez interagem com sequências palindrómicas de DNA com 15 pares de base, também conhecidas por elemento de resposta glucocorticóide (GRE), ativando ou reprimindo a transcrição génica por ligação a promotores de inúmeros genes, o que por sua vez permite uma variedade de respostas celulares<sup>17</sup>. Para além disso, os recetores podem atuar na transcrição genómica de forma indireta, por interação com outros fatores de transcrição ou co-reguladores de fatores de transcrição.

Apesar de atuar principalmente de forma genómica, o cortisol pode exercer as suas funções de forma não genómica<sup>8</sup>. Ao ativar os seus recetores, o cortisol pode ainda interferir com processos de aprendizagem ou de criação de memória, bem como a regulação, por *feedback* negativo do eixo HPA<sup>17</sup>.

Ainda que a maquinaria molecular possua capacidade de oscilar de forma autónoma, a expressão dos componentes do relógio molecular é muitas vezes regulada pela interação com o cortisol<sup>18</sup>. Por exemplo, a transcrição do gene *Per1* é ativada pela sinalização celular do cortisol, tendo este um papel importante na adaptação do ritmo sono/vigília às condições ambientais como as provocadas pelos turnos<sup>16</sup>. Para além disso, a própria maquinaria molecular regula a ação do cortisol, uma vez que o complexo *Bmal1/Clock* interage com os RG, modulando a sua sensibilidade durante o dia através da acetilação do recetor por via do *Bmal1*<sup>16</sup>.

Assim, o cortisol apresenta um papel fundamental na regulação das funções celulares, como a regulação de processos inflamatórios, imunitários, metabólicos ou de balanço energético, atuando em praticamente todas as células do organismo e sendo um dos links humorais mais potentes entre o SCN e relógios periféricos, permitindo a sincronização dos osciladores periféricos<sup>8</sup>.

## 2. Depressão

A depressão é uma doença bastante comum que afeta cerca de 350 milhões de pessoas por todo o mundo<sup>10</sup>, e em Portugal estima-se que a sua prevalência seja cerca de 22,9%<sup>5</sup>. Além de ser uma doença incapacitante, pode ser letal por conduzir ao suicídio ou mesmo por aumento do risco de disfunções cardíacas, cerebrovasculares ou outras<sup>10,19</sup>. É uma doença bastante heterogénea causada por fatores ambientais, genéticos e suas interações<sup>10</sup>, originando deficiência da regulação emocional, cognitiva, memória, função motora e motivação<sup>6</sup>.

A depressão pode ser classificada de acordo com a severidade ou pela duração dos sintomas<sup>19</sup>. Um dos tipos de depressão mais abordados e estudados é a Depressão Major (MDD ou *major depressive disorder*) que é diagnosticada de acordo com os critérios incluídos no *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders*, e caracterizada pela existência de pelo menos 5 de sintomas durante um período mínimo de duas semanas<sup>20</sup>:

- Comportamento depressivo ou irritável;
- Diminuição no interesse em atividades agradáveis;
- Perda ou ganho de peso;
- Insónia ou hiperinsónia;
- Fadiga, cansaço e perda de energia;
- Agitação ou retardação psicomotora;
- Sensação excessiva de culpa ou de desvalorização pessoal;
- Diminuição da capacidade de pensar ou concentrar;
- Pensamentos recorrentes de morte ou suicídio<sup>20</sup>.

Para a maioria da comunidade científica a depressão não é vista como uma doença, mas sim como uma síndrome, uma vez que doentes depressivos apresentam uma variedade de sintomas, bem como um curso variável e resultados terapêuticos diferentes. Por isso, considera-se que a depressão abranja vários estados de etiologia e fisiopatologia distintas<sup>20</sup>.

Vários mecanismos foram propostos para elucidar a fisiopatologia da depressão, dos quais se destacam a Hipótese Monoaminérgica, as alterações do sistema glutamatérgico, alterações do eixo HPA, inflamação, alterações vasculares e diminuição da neurogénese e neuroplasticidade, bem como alterações do ritmo circadiano<sup>6</sup>.

## 2.1 Fisiopatologia da depressão

### a) Hipótese monoaminérgica e fármacos antidepressores

Inicialmente, um dos mecanismos propostos para o desenvolvimento da depressão foi a hipótese monoaminérgica, de acordo com o qual a doença surge devido a uma alterações sinápticas de 1 ou mais neurotransmissores monoaminérgicos como a noradrenalina (NA) e dopamina (DA), envolvendo também alterações da serotonina (5-HT)<sup>6,10,21,22</sup>.

A 5-HT é um neurotransmissor envolvido na regulação de várias funções cognitivas e biológicas, produzido no Sistema Nervoso Central (SNC) e também na mucosa intestinal<sup>23</sup>. A 5-HT é sintetizada a partir do triptofano pela ação da enzima triptofano hidroxilase, e armazenada, no SNC, em vesículas nos neurónios pré-sinápticos. Após despolarização neuronal, as vesículas libertam 5-HT na fenda sináptica, ocorrendo duas ações possíveis: ligação a recetores de serotonina (5-HTR) nos neurónios pós-sinápticos ou ser recaptada por autorecetores de 5-HT da membrana pré-sináptica. A sua recaptação atua no neurónio como mecanismo de *feedback* de regulação da neurotransmissão de 5-HT, inibindo-a. No citosol dos neurónios, este neurotransmissor, é metabolizado pela enzima MAO (monoamina oxidase), particularmente do tipo A, originando ácido 5-hidroxiindoleacético, metabolito que é posteriormente eliminado<sup>12,23,24</sup>.

A Noradrenalina (NA) ou noraepinefrina é um neurotransmissor sintetizado a partir da tirosina. Este aminoácido sofre a ação da tirosina hidroxilase, originando L-DOPA (L-3,4-dihidroxifenilalanina) que é descarboxilada a dopamina pela Dopa descarboxilase. A partir da dopamina é sintetizada a NA. À semelhança de 5-HT, a NA é metabolizada pela enzima MAO, podendo ser também metabolizada pela Catecol – O – Metiltransferase (COMT)<sup>25</sup>. Tal como a 5-HT, assim que é libertada na fenda sináptica a NA pode ser captada por recetores adrenérgicos ( $\alpha$  ou  $\beta$ ) nos neurónios pós-sinápticos ou recaptadas para o neurónio pré-sinápticos.

Segundos certos estudos, a neurotransmissão de 5-HT e NA exerce influência nos circuitos associados à regulação de humor, reatividade a stress psicológico, auto-controlo, motivação, condução e performance cognitiva<sup>26</sup>. Assim, a diminuição de metabolitos de 5-HT em doentes com depressão, bem como a ação de fármacos que aumentam este neurotransmissor na fenda sináptica evidencia o papel da 5-HT no aparecimento da depressão. Adicionalmente, certos estudos em doentes com depressão encontraram

depleção de triptofano associada à depressão, bem como anormalidades genéticas, como polimorfismos nos recetores de 5-HT, em doentes com depressão<sup>6</sup>.

De forma semelhante, alterações na neurotransmissão de NA estão associadas ao aparecimento da depressão. Estudos em amostras de tecido cerebral de doentes, pós-morte, com depressão mostraram um aumento de recetores  $\alpha_2$  adrenérgicos na membrana pré sináptica no *locus coeruleus*, uma das áreas cerebrais onde é produzida NA<sup>26</sup>, pelo que se poderá inferir um aumento da recaptção de NA nos neurónios pré-sinápticos, que origina diminuição desse neurotransmissor na fenda sináptica<sup>22</sup>. Adicionalmente, alterações na atividade da tirosina hidroxilase (TH), enzima limitante na síntese de monoaminas está também relacionada com depressão. A TH é uma enzima regulada negativamente por fatores de transcrição circadianos como *Clock* e REV-ERB $\alpha$ , que inibe assim a sua atividade. Este último atua por inibição da transcrição de TH através da ligação ao promotor do gene dessa enzima<sup>27</sup>.

Alguns sintomas da depressão, como a anedonia ou a falta de motivação estão associados à alteração da via mesolímbica, conhecida por ser a via da motivação e recompensa. Esta consiste em neurónios dopaminérgicos, com origem na área tegmental ventral, e que são projetados para o núcleo *accumbens*, aparentando a neurotransmissão da dopamina estar diminuída na depressão. Este facto é provado pelo uso do fármaco antidepressor bupropion, que atua por inibição da recaptção de NA e dopamina, que originando assim aumento dos níveis de dopamina<sup>6</sup>.

O desenvolvimento de fármacos antidepressores veio fornecer uma forte evidência sobre a hipótese monoaminérgica, uma vez a sua utilização leva ao aumento de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica<sup>10</sup>. Os primeiros fármacos usados no tratamento da depressão, antidepressores tricíclicos, atuam por inibição dos recaptadores membranares de NA e/ou 5-HT, servindo de modelo para o desenvolvimento de novas classes como os inibidores de recaptção seletivos de 5-HT e/ou NA<sup>20</sup>(Tabela 3).

**Tabela 3:** Classe de antidepressores, mecanismo de ação e moléculas comercializadas em Portugal<sup>20,28</sup>

Classe farmacológica	Mecanismo de ação	Moléculas
Antidepressivos tricíclicos	Inibição, de forma não seletiva, da recaptação de NA e 5-HT, que leva ao aumento destes neurotransmissores na fenda sináptica	Amitriptilina; Clomipramina; Dosulepina; Imipramina; Maprotilina; Mirtazapina; Mianserina; Nortriptilina; Reboxetina; Trazodona; Trimipramina
Inibidores da MAO-A (IMAOA)	Inibição da enzima MAO do tipo A, com aumento de 5-HT na fenda sináptica	Moclobemida; Pirlindol
Inibidores seletivos da recaptação de 5-HT ( <i>selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI</i> )	Inibição de forma seletiva da recaptação de 5-HT	Citalopram; Escitalopram; Fluoxetina; Fluvoxamina; Paroxetina; Sertralina
Inibidores de recaptação de NA e 5-HT ( <i>serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI</i> )	Inibição seletiva da recaptação de serotonina e noradrenalina	Duloxetina Milnaciprano Venlafaxina

No entanto, os tratamentos atuais possuem uma eficácia limitada uma vez que demoram várias semanas até serem eficazes e apenas o são numa percentagem limitada da população<sup>10</sup>. Por isso, é necessário dar atenção a outros mecanismos associados ao desenvolvimento da doença para uma melhoria dos tratamentos disponíveis.

### **b) Neurotransmissão glutamatérgica e GABAérgica**

O glutamato é um neurotransmissor excitatório que atua em vários circuitos do SNC. Este possui várias vias de síntese, no entanto a mais relevante é a sua produção a partir da glutamina por ação da glutaminase<sup>29</sup>. Após ser libertado na fenda sináptica, o glutamato liga a recetores metabotrópicos da membrana pós-sináptica ou ionotrópicos, como os canais AMPA (*α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid*) ou NMDA (*N-methyl-D-aspartate*)<sup>30</sup>. O stress crónico, como por exemplo, o provocado por exposição prolongada a glucocorticoides, como o cortisol, causa desequilíbrios na

neurotransmissão de GABA e glutamato, com uma regulação negativa de neurónios glutamatérgicos na amígdala<sup>31</sup>. Adicionalmente, a ligação de agonistas ao recetor NMDA, como por exemplo ácido quinolinico, induz neurotoxicidade, enquanto a ligação de antagonistas a estes recetores protege o cérebro desse efeito<sup>32</sup>. Assim, a utilização da cetamina, um antagonista de NMDA está associada, para além dos efeitos analgésicos e dissociativos, a efeitos neuroproctetivos. Para além disso, o seu mecanismo de ação na depressão poderá estar associado a efeito inibitório na recaptção de 5-HT e NA<sup>33</sup>. Segundo os estudos publicados, a cetamina possui um efeito rápido, mas transitório enquanto antidepressor, possuindo resposta clínicas heterogénicas. No entanto, a observação da sua ação na depressão abriu o caminho a estudos com outros moduladores glutamatérgicos<sup>34</sup>.

O GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) é um dos principais neurotransmissores inibitórios do SNC, e outros dos neurotransmissores com atividade desregulada na depressão. Este neurotransmissor é sintetizado a partir do glutamato, através da ação da enzima ácido glutâmico descarboxilase. Na fenda sináptica, este liga-se a recetores ionotrópicos pós-sinápticos GABA<sub>A</sub> e a recetores pré-sinápticos GABA<sub>B</sub><sup>29</sup>. Em doentes diagnosticados com depressão expostos ao stress foram encontradas quer uma diminuição da concentração de GABA, quer de neurónios GABAérgicos, bem como de recetores GABA<sup>35</sup>.

## **2.2 Alterações do ritmo circadiano e a depressão**

### **a) Insónia e depressão – que relação?**

O sono ocupa um papel bastante importante na vida, sendo o seu ciclo controlado pelo ritmo circadiano<sup>36</sup> por influência de fatores ambientais<sup>37</sup>. As alterações no ciclo sono/vigília são um dos principais sintomas da depressão<sup>3</sup>. Tal ocorre devido a alterações do ritmo circadiano, pelo que várias anormalidades no sono estão relacionadas com a depressão, tais como, variações de humor durante o dia, aumento da temperatura, avanço da fase do cortisol e monoaminas, secreção anormal de melatonina, insónia, perturbações do sono, latência encurtada de sono REM e despertar matinais<sup>38</sup>. A insónia ocorre como dificuldade em adormecer, seguida de despertar noturnos e/ou matinais. No entanto não é das únicas alterações descritas, podendo ainda ocorrer hiperinsónia, fadiga ou episódios de sonolência diurna<sup>3</sup>.

Diversos estudos têm, nos últimos anos, apontado que os problemas de sono podem levar a um aumento de problemas cognitivos, uma vez que a privação de sono afeta

capacidades como a de aprendizagem, atenção, formação de memória, desenvolvimento da linguagem e emoções<sup>2</sup>. Adicionalmente, estudos cognitivos apontam a ritmicidade e sincronização do ritmo circadiano como o foco principal da regulação de ritmos motores e emocionais durante o desenvolvimento, possuindo um papel fundamental na adaptação a fatores externos. Assim, ritmos circadianos dessincronizados originam muitas vezes problemas motores e cognitivos. Por outro lado, os genes relógio controlam períodos críticos do desenvolvimento neuronal, pelo que uma expressão anormal de genes relógio pode participar no desenvolvimento de doenças como a depressão. Finalmente, deficiências no ritmo circadiano, provocadas por exemplo por problemas de sono, podem alterar a adaptação de cada organismo a fatores ambientais, alterando assim o estado homeostático de cada indivíduo<sup>2</sup>.

Perturbações do sono e do ritmo circadiano (*Sleep and Circadian Disruption, SCDR*) são comuns, ocorrendo numa grande variedade de doenças neuropsiquiátricas, como a depressão. Estas perturbações englobam uma variedade de alterações como perturbações do sono, sono fragmentado, redução do tempo total de sono ou alterações na arquitetura normal do sono, muito comum em doentes com depressão, existindo estudos que comprovam a existência de alterações da ritmicidade de genes relógio em várias zonas cerebrais<sup>39</sup>.

O ritmo circadiano controla uma variedade de processos, desde o tempo de sono, até à síntese, sinalização e degradação de neurotransmissores monoaminérgicos. Desta forma, os polimorfismos de um único nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*) em genes que codificam componentes do relógio molecular estão associados a uma variedade de doenças neuropsiquiátricas, como a depressão<sup>39</sup>. Adicionalmente, um aumento da frequência da depressão ocorre em doenças do sono como a Síndrome de Fase Avançada do Sono (FASP) ou Síndrome de Fase Retardada do Sono (DSPS)<sup>38</sup>. Por outro lado, em trabalhadores por turnos, o desalinhamento do período de sono com o ritmo biológico, bem como a disrupção do sistema circadiano são as principais causas de sono curto nestes indivíduos. Esta disrupção origina que vários processos que são controlados pelo ritmo circadiano, como o acordar, o processo digestivo ou o processo metabólico deixem de estar sincronizados, o que origina o aparecimento de doenças, como por exemplo, a depressão<sup>40</sup>.

Assim, a relação entre a alteração de maquinaria do ritmo circadiano, que origina insónia e doenças neuropsiquiáticas que afetam o humor como a depressão, tem ganho bastante destaque na comunidade científica. Na verdade, a interação entre depressão e

ritmo circadiano parece ser bidirecional, sendo altamente provável que não seja apenas a depressão que leve a alterações circadianas, podendo estas mesmas estar associadas ao aparecimento da doença<sup>3,39</sup>.

### **b) Cortisol na depressão – hiperativação do eixo HPA**

Durante a depressão, a atividade do eixo HPA está desregulada, devido ao stress que evita a inibição desse, levando à hiperatividade desse eixo<sup>6</sup>, com aumento dos níveis de cortisol e CRH<sup>16</sup>. Em estudos em animais, a injeção de CRH induziu comportamentos de ansiedade, problemas de sono e depressão<sup>6,32</sup>. Tal aparenta estar associado a um aumento de citocinas que aumentam a atividade do eixo HPA por aumento de mRNA de CRH, bem como desta proteína. Para além disso, as citocinas conseguem ainda inibir o feedback negativo sobre o eixo HPA por induzirem resistência dos recetores corticoides no hipotálamo e hipófise<sup>32</sup>. Assim, o hipercortisolismo ocorre com frequência em doentes com depressão, ocorrendo este aumento de cortisol com um ritmo de amplitude reduzida<sup>8</sup>. Alguns estudos demonstram um aumento dos níveis séricos de cortisol na resposta ao acordar na depressão. No entanto, por vezes é possível encontrar hipocortisolismo associado à depressão, que pode ser interpretado como fadiga do eixo HPA<sup>41</sup>.

### **c) A luz e a desregulação do ritmo circadiano na depressão**

Os estímulos de luz solar induzem a expressão de genes relógio, como *Per1*, *Per2* e *Dec1*. No relógio central esta indução ocorre principalmente no “core”, região no qual a expressão de genes relógio é menor comparativamente ao “shell”. Assim, quando o estímulo de luz é dado durante a noite, numa altura em que ocorre o decréscimo de *Per2*, a expressão deste gene é induzida, provocando um alongamento do ciclo que resulta no atraso de fase do relógio molecular. No entanto, se o mesmo estímulo ocorrer no início do dia, quando se inicia o aumento da expressão de *Per2*, a luz provoca o aumento da expressão deste gene, resultando no avanço da fase do relógio molecular<sup>4</sup>. Assim, o síndrome afetivo sazonal (SAD, *seasonal affective disorder*) aparenta estar associado com a dessincronização do ritmo circadiano provocada pelas variações sazonais da luz ambiental, principalmente no Inverno<sup>21,38</sup>.

### **d) Alterações nos mecanismos moleculares associados à depressão**

Tal como já referido, os genes relógio *Per*, *Cry*, *Bmal* e *Clock* regulam uma variedade enorme de processos biológicos. Assim, a sua desregulação origina doenças como, por exemplo, a depressão.

Na tabela 4 estão descritas algumas das alterações da maquinaria molecular encontradas na depressão.

**Tabela 4:** Principais alterações de genes relógio e resultados encontrados na literatura<sup>1,2,36,37</sup>.

<b>Alteração</b>	<b>Resultado</b>	<b>Referência</b>
SNP do gene <i>Clock</i> (3117G to T, 3125 A to G).	Associado a depressão e distúrbios de sono, com alternância entre insônia e fases boas de sono.	Li et al.(2013); Kripke et al.(2009)
SNP do gene <i>Clock</i> (T3111C).	Associado a depressão; Associado à preferência para atividade na manhã ou na tarde e com frequência diminuída na DSPS.	Pirovano et al.(2000); Iwase et al.(2002)
Alterações de níveis de mRNA de <i>Cry2</i> em resultado da privação de sono.	Aumento do enrolamento 2.0 de mRNA de <i>Cry2</i> ; Diminuição da expressão de mRNA de <i>Cry2</i> .	Lavebratt et al.(2010)
Deleção do gene <i>Cry2</i> .	Alongamento do período circadiano em cerca de 48 minutos.	Lavebratt et al.(2010)
SNP de genes <i>Clock</i> e <i>Per3</i> .	Aumento do risco de desenvolvimento de depressão de uma forma dependente do sexo e stress.	Shi et al.(2016)
Mutação no gene <i>Per2</i> (substituição de serina por glicina na posição 662).	Provoca FASPS, uma vez que não possui serina para ser fosforilada por CKIε, acelerando o relógio circadiano.	Toh et al.(2001); Ebisawa (2007); Xu et al.(2007)
Mutação <i>missense</i> T44A em CKIδ.	Provoca FASPS por hipofosforilação de <i>Per2</i> .	Xu et al.(2005); Meng et al.(2008)
Mutação no <i>Cry2</i> (substituição de alanina por treonina na posição 260).	Provoca FASPS com encurtamento do período circadiano associado a encurtamento do período circadiano.	Hirano et al.(2016)
Variações genéticas de <i>Bmal1</i> , <i>Npas2</i> e <i>Per2</i> .	Associado ao desenvolvimento de doença afetiva sazonal (SAD).	Partonen et al.(2007)
SNP de <i>Cry1</i> e <i>Cry2</i> .	4 variantes de <i>Cry2</i> associadas a distímia.	Konaven et al.(2013)
Privação de sono por período superior a 6h.	Aumento dos níveis de expressão de <i>Per2</i> .	Franken et al.(2007); Curie et al.(2015); Zhang et al.(2016)
Bloqueio de <i>Per2</i> .	Efeito protetor contra depressão na população sueca.	Lavebratt et al.(2010)
Murganho <i>knockout</i> (KO) para gene <i>Per2</i> .	Apresentam menor imobilidade que murganhos WT no teste de natação forçada (FST), provavelmente devido a aumento da dopamina*.	Hampp et al.(2008)
Murganhos expostos a stress crónico.	Apresentam comportamento depressivo e diminuição da expressão de <i>Per2</i> .	Jiang et al.(2011), Logan et al.(2015)
Murganhos com mutações em FBXL3.	Redução da afinidade com <i>Cry</i> , resultando em período circadiano prolongado para cerca de 27 horas	Eide et al.(2005)

SNP no gene <i>Clock</i> (T3111C) associado com SNP em <i>Per2</i> .	Associado a DSPS ( <i>Delayed sleep phase syndrome</i> ).	Mishima et al.(2005); Smith et al.(2012)
Substituição de aminoácido S408N no gene CSKN1E.	Proteção contra DSPS.	Takahashi et al.(2008)
Alelos VNTR ( <i>variable number tandem repeat</i> ) em <i>Per3/Per4</i> .	Associado a DSPS.	Pereira et al.(2005)

\**Per2* aparentam regular os níveis de dopamina por influência no seu metabolismo através de interações com MAO<sup>36</sup>.

Para além dos efeitos descritos, e uma vez que na depressão ocorre uma desregulação da neurotransmissão, importa também referir o papel que um dos genes relógio, *Per2*, tem nesse processo biológico.

Um dos neurotransmissores cuja ação é regulada por ação desse gene é a dopamina. De uma forma geral *Per2* regula os níveis de dopamina por ação na expressão génica de recetores de dopamina, transportadores de dopamina e enzimas associadas à sua síntese (Tirosina Hidroxilase) e metabolismo (MAO). Estudos com murganhos KO a *Per2* mostraram um decréscimo de MAO, com aumento de dopamina no estriado. Este aumento induz diminuição da expressão de recetores de dopamina 1 ( $D_1$ ), que atuam como recetores excitatórios, e aumento da expressão de recetores de dopamina tipo 2 ( $D_2$ ) que atuam de forma contrária a  $D_1$ .

No caso do Glutamato a sua neurotransmissão é regulada pelo gene *Per2*, mas pode também ser alvo de modulação pelo *Clock* e *Npas2*. Murganhos KO para *Per2* mostram níveis baixos de expressão de transportadores de glutamato (como EAAT1 e vGLUT1), com redução do *uptake* desse neurotransmissor<sup>36</sup>.

No entanto a própria neurotransmissão também regula a expressão de genes relógio como o *Per2*. Caso disso é a regulação da expressão génica de *Per2*, que diminui em determinadas situações tais como: na ausência de recetores de dopamina; na depleção de dopamina; na presença de antagonistas de glutamato; na presença de agonistas de GABA<sub>A</sub>; na presença de agonistas de 5-HT<sub>1A/7</sub> durante o dia. Por outro lado, a expressão de *Per2* pode aumentar em situações como: aumento dos níveis de glutamato; aumento da expressão de recetores NMDA; na presença de antagonistas do recetor GABA<sup>36</sup>.

### **e) Papel da melatonina na depressão**

Na depressão, muitos processos metabólicos e hormonais dependentes do ritmo circadiano estão desregulados, como por exemplo, a temperatura corporal, metabolismo da glucose, secreção de cortisol ou ainda secreção de melatonina<sup>42</sup>. A secreção de melatonina é

um importante sinal de sincronização do ciclo luz/escuridão aos vários processos biológicos. Pelo que a exposição de luz durante a noite leva a uma supressão de liberação de melatonina, o que por sua vez origina dessincronização da atividade das células periféricas<sup>43</sup>. Por isso, a regulação dos níveis de melatonina na depressão tem ganho nos últimos anos uma grande relevância dada o efeito cronobiótico da hormona natural, isto é, a sua capacidade de direta ou indiretamente conseguir regular uma fase e/ou período do relógio circadiano<sup>12,38</sup>.

Estudos referem que doentes com depressão apresentam fases avançadas e/ou decréscimo da amplitude noturna do ritmo da melatonina, pelo que a hipomelatoninémia, descrita como uma síndrome de baixa melatonina, ocorre em doentes com depressão<sup>10</sup>. No entanto, outros estudos encontraram resultados distintos, em que ocorre um aumento dos níveis de melatonina, sem variação dos valores dos seus níveis noturnos. Estas diferenças nos estudos poderão estar relacionadas com a interferência de vários fatores, como o uso de medicação, dificuldades dos estudos, diferenças entre estudos em casa e em ambiente hospitalar e na heterogeneidade dos pacientes<sup>10</sup>.

As alterações das concentrações de melatonina em doentes com depressão podem estar associadas às alterações na síntese de serotonina, precursor da melatonina, uma vez que estes doentes, de acordo com a hipótese monoaminérgica, apresentam uma diminuição dos valores de melatonina<sup>10</sup>. No entanto, poucos estudos têm conseguido provar essa relação<sup>10</sup>.

Por outro lado, alterações na síntese de melatonina podem originar depressão. Tal pode ocorrer devido à existência de polimorfismos genéticos, expressão génica aberrante ou modulação epigenética das enzimas envolvidas na síntese da melatonina, como a ASMT ou a AANAT e nos recetores de melatonina, MT1 e MT2<sup>10</sup>. (Tabela 5)

**Tabela 5:** Polimorfismos em genes associados à síntese e metabolização da melatonina que originam aumento do quadro depressivo<sup>10</sup>.

<b>Polimorfismo (SNPs)</b>	<b>Efeito</b>	<b>Referência</b>
Em ASMT (rs4446909 e rs5989681)	Depressão, dependendo o nível de transcrito do genótipo	Galecki et al. (2010)
No promotor de AANAT (rs3760138 e rs4238989)	Suscetibilidade a Depressão Major (MDD)	Soria et al. (2010)
No recetor MT2 (alelo C em rs4753426)	Aumento do risco de depressão	Galecka et al. (2011)

No sentido de mimetizar a ação da melatonina, foram desenvolvidos novos fármacos tais como formas farmacêuticas de melatonina de libertação prolongada ou agonistas dos recetores de melatonina. A melatonina exógena apresenta um curto período de semi-vida, pelo que para ultrapassar esse problema foram desenvolvidas formulações de libertação prolongada, que possuem indicação terapêutica aprovada na Europa para o tratamento da insónia em doentes com 55 anos ou mais. Essa formulação é administrada oralmente e permite que a melatonina circule na corrente sanguínea por 8 a 10 horas, provando ser seguro e efetivo no tratamento a curto prazo (3 semanas). Estudos sobre a aplicabilidade desta formulação no tratamento da depressão têm vindo a ser desenvolvidos, no entanto este ainda não foi aprovado com essa indicação uma vez que não tem demonstrado eficácia<sup>3</sup>. Outro fármaco, a agomelatina, agonista de recetores de melatonina tem mostrado grande eficácia no tratamento da depressão. A sua ação deve-se à capacidade de ativar os recetores de melatonina, e simultaneamente inibir o recetor 5-HT<sub>2C</sub> no SCN<sup>3,43</sup>. A ativação desses recetores de 5-HT no SCN promove inibição, de forma indireta, das vias adrenérgicas e dopaminérgicas, pelo que o seu antagonismo promove melhorias no humor, sincronização circadiana e na qualidade de sono<sup>3</sup>. Uma vez que atua nos recetores de melatonina possui uma ação cronobiótica o que permite a sincronização de ritmos circadianos desregulados em doentes com depressão. A principal vantagem deste fármaco comparativamente com os antidepressivos clássicos é a atenuação de perturbações sono/vigília e ressincronização do ritmo circadiano<sup>43</sup>.

## Conclusão

A depressão é uma doença neuropsiquiátrica com vários mecanismos fisiopatológicos associados, não existindo à data um mecanismo que una todos os modelos propostos para o desenvolvimento da doença. Por isso, e uma vez que todos os processos biológicos possuem ritmicidade, as alterações do ritmo circadiano são cada vez mais evidenciadas como estando envolvidas no aparecimento da depressão, devendo de ser estudado o seu papel como mecanismo unificador de todas as alterações fisiopatológicas que ocorrem na doença. No entanto, não se deve perder de vista a bidirecionalidade da relação depressão-ritmo circadiano, uma vez que não é apenas as alterações no ritmo que originam a doença, podendo ser os desequilíbrios nos mecanismos fisiopatológicos os causadores de alterações dos ritmos circadianos. Adicionalmente, não se deve excluir o papel de fatores externos, como a estimulação da luz, o uso de certos fármacos, entre outros como fatores que desencadeiam a depressão e alterações no ritmo.

Até à data, o tratamento farmacológico da depressão é orientado para a modulação da neurotransmissão serotoninérgica e/ou noradrenérgica, existindo cada vez mais resistência ao tratamento da depressão com esse tipo de fármacos. No entanto, vários desenvolvimentos científicos das últimas décadas encontraram novos alvos terapêuticos no tratamento da doença, sendo evidenciada a desregulação desses alvos em vários estudos.

Dado ao seu impacto na depressão e na sincronização dos processos biológicos, a mimetização da melatonina tornou-se um dos principais novos alvos terapêuticos investigados nos últimos anos. No entanto, até à data apenas um fármaco está aprovado como antidepressor, existindo moléculas semelhantes aprovadas cuja indicação terapêutica é o tratamento da insónia (um dos sintomas da depressão) e não o tratamento da doença em si.

Simultaneamente, o papel do cortisol na depressão tem ganho grande relevância, estando a hiperativação do eixo HPA envolvido em vários mecanismos fisiopatológicos da doença. Assim, a resincronização do ritmo de libertação desta hormona poderá ser, nos próximos anos, vista como um alvo terapêutico no tratamento da depressão.

Concluindo, urge que novas terapêuticas farmacológicas incidam, principalmente sobre estes novos alvos, devido à sua importante capacidade de resincronização dos vários ritmos circadianos desregulados na depressão. No entanto, o estudo de outros alvos associados a essa desregulação não deve ser colocado de parte.

## Bibliografia

1. ROBINSON, I. & REDDY, A. B. Molecular mechanisms of the circadian clockwork in mammals. *FEBS Lett.* **588**, (2014) 2477–2483.
2. CHARRIER, A., OLLIAC, B., ROUBERTOUX, P. & TORDJMAN, S. Clock genes and altered sleep–wake rhythms: Their role in the development of psychiatric disorders. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, (2017) 1–22.
3. QUERA SALVA, M. A et al. Circadian rhythms, melatonin and depression. *Curr. Pharm. Des.* **17**, (2011) 1459–1470.
4. HONMA, S. The mammalian circadian system: a hierarchical multi-oscillator structure for generating circadian rhythm. *J. Physiol. Sci.* **68**, (2018) 207–219.
5. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE. Depressão e outras Perturbações Mentais Comuns. (2017) 1–104.
6. DEAN, J. & KESHAVAN, M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J. Psychiatr.* **27**, (2017) 101–111.
7. LIYANARACHCHI, K., ROSS, R. & DEBONO, M. Human studies on hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **31**, (2017) 459–473.
8. SON, G. H., CHA, H. K., CHUNG, S. & KIM, K. Multimodal Regulation of Circadian Glucocorticoid Rhythm by Central and Adrenal Clocks. **2**, (2018) 444–459.
9. NADERI, F. et al. Involvement of cortisol and sirtuin1 during the response to stress of hypothalamic circadian system and food intake-related peptides in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Chronobiol. Int.* **00**, (2018) 1–20.
10. DMITRZAK-WEGLARZ, M. & RESZKA, E. Pathophysiology of Depression : Molecular Regulation of Melatonin Homeostasis – Current Status. (2018).
11. DUBOCOVICH, M. L. et al. Nomenclature , Classification , and Pharmacology of G Protein-Coupled Melatonin Receptors. *Pharmacological Rev.* **62**, (2010) 343–380.
12. PEVET, P., KLOSEN, P. & FELDER-SCHMITTBUHL, M. P. The hormone melatonin: Animal studies. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **31**, (2017) 547–559.
13. WU, Y. H. et al. Alterations of melatonin receptors MT1 and MT2 in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus during depression. *J. Affect. Disord.* **148**, (2013) 357–367.
14. CECON, E., OISHI, A. & JOCKERS, R. Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias. *Br. J. Pharmacol.* (2017) doi:10.1111/bph.13950
15. JOCKERS, R. et al. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br. J. Pharmacol.* (2016) 2702–2725.

16. LANDGRAF, D., MCCARTHY, M. J. & WELSH, D. K. Circadian Clock and Stress Interactions in the Molecular Biology of Psychiatric Disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* **16**, (2014).
17. SPENCER, R. L., CHUN, L. E., HARTSOCK, M. J. & WOODRUFF, E. R. Glucocorticoid hormones are both a major circadian signal and major stress signal: How this shared signal contributes to a dynamic relationship between the circadian and stress systems. *Front. Neuroendocrinol.* **49**, (2018) 52–71.
18. PIERRE, K., RAO, R. T., HARTMANSHENN, C. & ANDROULAKIS, I. P. Modeling the Influence of Seasonal Differences in the HPA Axis on Synchronization of the Circadian Clock and Cell Cycle. *Endocrinology* **159**, (2018) 1808–1826.
19. LU, G. *et al.* Role and possible mechanisms of sirt1 in depression. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2018**, (2018).
20. BERTON, O. & NESTLER, E. J. New approaches to antidepressant drug discovery: Beyond monoamines. *Nat. Rev. Neurosci.* **7**, (2006) 137–151.
21. ITZHACKI, J., CLESSE, D., GOUMON, Y., VAN SOMEREN, E. J. & MENDOZA, J. Light rescues circadian behavior and brain dopamine abnormalities in diurnal rodents exposed to a winter-like photoperiod. *Brain Struct. Funct.* **0**, (2018) 1–12.
22. JIANG, B. *et al.* Hippocampal PPAR $\alpha$  is a novel therapeutic target for depression and mediates the antidepressant actions of fluoxetine in mice BACKGROUND AND PURPOSE. *British Journal of Pharmacology* (2018).
23. WU, H., DENNA, T. H., STORKERSEN, J. N. & GERRIETS, V. A. Beyond a neurotransmitter: The role of serotonin in inflammation and immunity. *Pharmacol. Res.* (2018).
24. MOHAMMAD-ZADEH, L. F., MOSES, L., GWALTNEY-BRANT, S. M. Serotonin : a review. (2008) 187–199.
25. TSUNODA, M. Recent advances in methods for the analysis of catecholamines and their metabolites. *Anal. Bioanal. Chem.* **386**, (2006) 506–514.
26. HAMON, M. & BLIER, P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **45**, (2013) 54–63.
27. GUO, D. *et al.* Tyrosine hydroxylase down-regulation after loss of Abelson helper integration site 1 (AH1) promotes depression via the circadian clock pathway in mice. *J. Biol. Chem.* **293**, (2018) 5090–5101.
28. INFARMED. *Prontuário Terapêutico on-line.* (2016).
29. PEHRSON, A. L. & SANCHEZ, C. Altered gamma-aminobutyric acid neurotransmission in major depressive disorder: A critical review of the supporting evidence and the influence of

- serotonergic antidepressants. *Drug Des. Devel. Ther.* **9**, (2015) 603–624.
30. YANG, L. et al. The Effects of Psychological Stress on Depression. *Curr. Neuropharmacol.* **13**, (2015) 494–504.
  31. ZHANG, X. et al. Stress-Induced Functional Alterations in Amygdala: Implications for Neuropsychiatric Diseases. *Front. Neurosci.* **12**, (2018) 367.
  32. JEON, S. W. & KIM, Y. K. The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder. *J. Inflamm. Res.* **11**, (2018) 179–192.
  33. GRADY, S. E., MARSH, T. A., TENHOUSE, A. & KLEIN, K. Ketamine for the treatment of major depressive disorder and bipolar depression: A review of the literature. *Ment. Heal. Clin.* **7**, (2017) 16–23.
  34. CESKOVA, E. & SILHAN, P. Novel treatment options in depression and psychosis. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **14**, (2018) 741–747.
  35. ENGIN, E., BENHAM, R. S. & RUDOLPH, U. An Emerging Circuit Pharmacology of GABA<sub>A</sub> Receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* (2018) 1–23.
  36. KIM, M., DE LA PEÑA, J. B., CHEONG, J. H. & KIM, H. J. Neurobiological Functions of the Period Circadian Clock 2 Gene, *Per2*. *Biomol. Ther. (Seoul)*. **26**, (2017) 358–367.
  37. KHAN, S., DUAN, P., YAO, L. & HOU, H. Shiftwork-mediated disruptions of circadian rhythms and sleep homeostasis cause serious health problems. *Int. J. Genomics* **2018**, (2018).
  38. ÇALIYURT, O. Role of chronobiology as a transdisciplinary field of research: Its applications in treating mood disorders. *Balkan Med. J.* **34**, (2017) 514–521.
  39. JAGANNATH, A., TAYLOR, L., WAKAF, Z., VASUDEVAN, S. R. & FOSTER, R. G. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Hum. Mol. Genet.* **26**, (2017) R128–R138.
  40. HITTLE BM, G. G. Identifying Shift Worker Chronotype: Implications for Health Article. (2018).
  41. GALVÃO, A. C. D. M. et al. Cortisol modulation by ayahuasca in patients with treatment resistant depression and healthy controls. *Front. Psychiatry* **9**, (2018) 1–10.
  42. MCCLUNG, C. A. Circadian Genes, Rhythms and the Biology of Mood Disorders. *Pharmacol Ther.* **6**, (2007).
  43. TCHEKALAROVA, J., STOYNOVA, T., ILIEVA, K., MITREVA, R. & ATANASOVA, M. Agomelatine treatment corrects symptoms of depression and anxiety by restoring the disrupted melatonin circadian rhythms of rats exposed to chronic constant light. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **171**, (2018) 1–9.