



FARMÁCIA 
Sales Mano
Desde 1988

Marta Alexandra Ganhão de Almeida

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Nutracêuticos como adjuvantes no tratamento da depressão” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. Pedro Sales Mano e do Professor Doutor Artur Figueirinha e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Fevereiro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Marta Alexandra Ganhão de Almeida

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária e Monografia intitulada
“Nutracêuticos como adjuvantes no tratamento da depressão”, referentes à
unidade de Estágio Curricular.

Contando com a orientação, respetivamente, do Dr. Pedro Sales Mano e do Professor
Doutor Artur Figueirinha e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de
Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em
Ciências Farmacêuticas.

Fevereiro de 2018



Eu, Marta Alexandra Ganhão de Almeida, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2011168241, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Nutracêuticos como adjuvantes do tratamento da depressão” 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, 12 de fevereiro de 2018.



(Marta Alexandra Ganhão de Almeida)

“O impossível torna-se possível com força de vontade.” (Dalai Lama)

Agradecimentos

Com o culminar deste percurso, que foi um misto de pequenas derrotas, mas também de grandes vitórias, resta-me agradecer a todos aqueles que pela sua presença, o tornaram possível e motivante, assim sendo:

A quem nunca me deixou desistir, chorou comigo em cada derrota e festejou cada vitória como se fosse sua, lutando sempre para que este sonho fosse possível, à minha Mãe.

Ao Marcelo e à minha irmã Luanita, por me apoiarem nesta caminhada.

Ao meu César por acreditar sempre que eu seria capaz, pela paciência, compreensão nas minhas ausências e por estar presente em todos os momentos.

Às minhas amigas que percorreram comigo esta caminhada por todo o apoio que me deram, por todas as histórias que vivemos.

Ao Professor Doutor Artur Figueirinha que me ajudou a alcançar este último objetivo da minha vida académica, por toda a sua disponibilidade, carinho e paciência.

Aos docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, que contribuíram para a minha formação e a Coimbra que me acolheu nestes seis verdes anos, onde pude lutar pelo sonho de ser farmacêutica.

Ao Dr. Pedro Sales Mano e à restante equipa da Farmácia Sales mano, Dra. Stéphanie Abreu e Técnica de Farmácia Jessica Alonso estou imensamente grata pela forma cordial e calorosa com que me receberam e também por todos os ensinamentos e pelo enriquecimento profissional que adquiri ao longo dos meses de Estágio. Sem duvida que deste estágio levo conhecimento, mas também amigos!

A todos um Enorme Obrigada!

Índice

Parte I: Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária	8
1. Lista de Abreviaturas.....	9
2. Introdução.....	10
3. Análise SWOT do estágio curricular em farmácia comunitária	11
3.1 Análise Interna	11
3.1.1 Forças (<i>Strenghts</i>).....	11
- Equipa Técnica	11
- Localização da farmácia/utentes.....	12
- Sistema informático (Sifarma2000®).....	12
- <i>Gadget</i>	13
- Nova receita eletrónica	14
- Rapidez na entrega de medicamentos	14
3.1.2 Fraquezas (<i>Weaknesses</i>)	15
- Solicitação de medicamentos sujeitos a receita médica	15
- Medicamentos esgotados	15
- Medicamentos manipulados.....	16
- Receita Manual.....	16
3.2 Análise Externa	17
3.2.1 Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	17
- Formações	17
- Serviços Farmacêuticos.....	18
- Controlo de parâmetros bioquímicos.....	18
- Discussão de Casos práticos	18
3.2.2 Ameaças (<i>Threats</i>).....	19
- Banalização do valor do farmacêutico	19
- Falta de tempo/pressa no atendimento.....	19
- Crise económica.....	19
4. Casos Práticos.....	20
Caso 1 – Solicitação do Cialis® (Tadalafil) sem receita médica.....	20
Caso 2 – Pílula do dia seguinte.....	20
Caso 3 – Codipront® (codeína 30 mg + feniltoloxamina 10 mg)	21
Caso 4 – Irritação vaginal	22
Caso 5 – Infecção urinária.....	22
Caso 6 – Obstipação	23

Caso 7 – Alergia	23
5. Considerações Finais	24
Referências Bibliográficas	25
Parte II: Nutracêuticos como adjuvantes no tratamento da depressão.....	27
1. Lista de Abreviaturas.....	28
2. Resumo.....	29
3. Abstract.....	30
4. Introdução.....	31
5. Fisiopatologia da Depressão	34
5.1 O ciclo da metilação/folato	34
5.2 Sistema Imunitário	35
5.3 Hipótese Monoaminérgica.....	36
6. Nutracêuticos utilizados como adjuvantes no tratamento da depressão	37
6.1 Colecalciferol (Vitamina D3).....	37
6.2 Nutracêuticos intervenientes no ciclo de metilação	39
6.2.1 Avaliação da eficácia.....	39
6.2.2 Reações adversas, interações	44
6.3 Ácido linolénico (ómega-3) e Ácido linoleico (ómega-6)	46
6.4 Triptofano	49
6.5 Zinco	52
6. Conclusão	54
Referências Bibliográficas	56

Parte I

**Relatório de Estágio Curricular em Farmácia
Comunitária**

Orientador: Dr. Pedro Sales Mano



I. Lista de Abreviaturas

EC – Estágio curricular

FSM – Farmácia Sales Mano

MSRM – Medicamentos sujeitos a receita médica

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

qb – quanto baste

SWOT – Forças (*Strong*), Fraquezas (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameças (*Threats*)

2. Introdução

O farmacêutico comunitário é o profissional de saúde mais próximo do utente, sendo o elo de ligação entre este e a terapêutica prescrita pelo médico. Desta forma, o farmacêutico acarreta uma imensa responsabilidade no que respeita, à educação para a saúde, uso racional do medicamento e aconselhamento farmacêutico. Assim, os serviços farmacêuticos, representam uma mais valia, pois permitem ao utente o direito e acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.

A formação continua adquire ao longo do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), é pensada com o intuito de construir profissionais sólidos, dinâmicos e autónomos. Deste modo, o Estágio curricular (EC) em Farmácia Comunitária, não é apenas o culminar de um ciclo mas, também o momento crucial, onde é possível colocar em prática os conhecimentos adquiridos no decorrer da formação académica. Permite-nos contactar *in loco* com a realidade do dia-a-dia de um farmacêutico comunitário, presenciando todas as suas conquistas e enfrentando cada desafio na primeira pessoa. Além disso, torna viável a aquisição de experiência, que é algo, muito importante, nesta etapa de preparação para a entrada no mercado de trabalho.

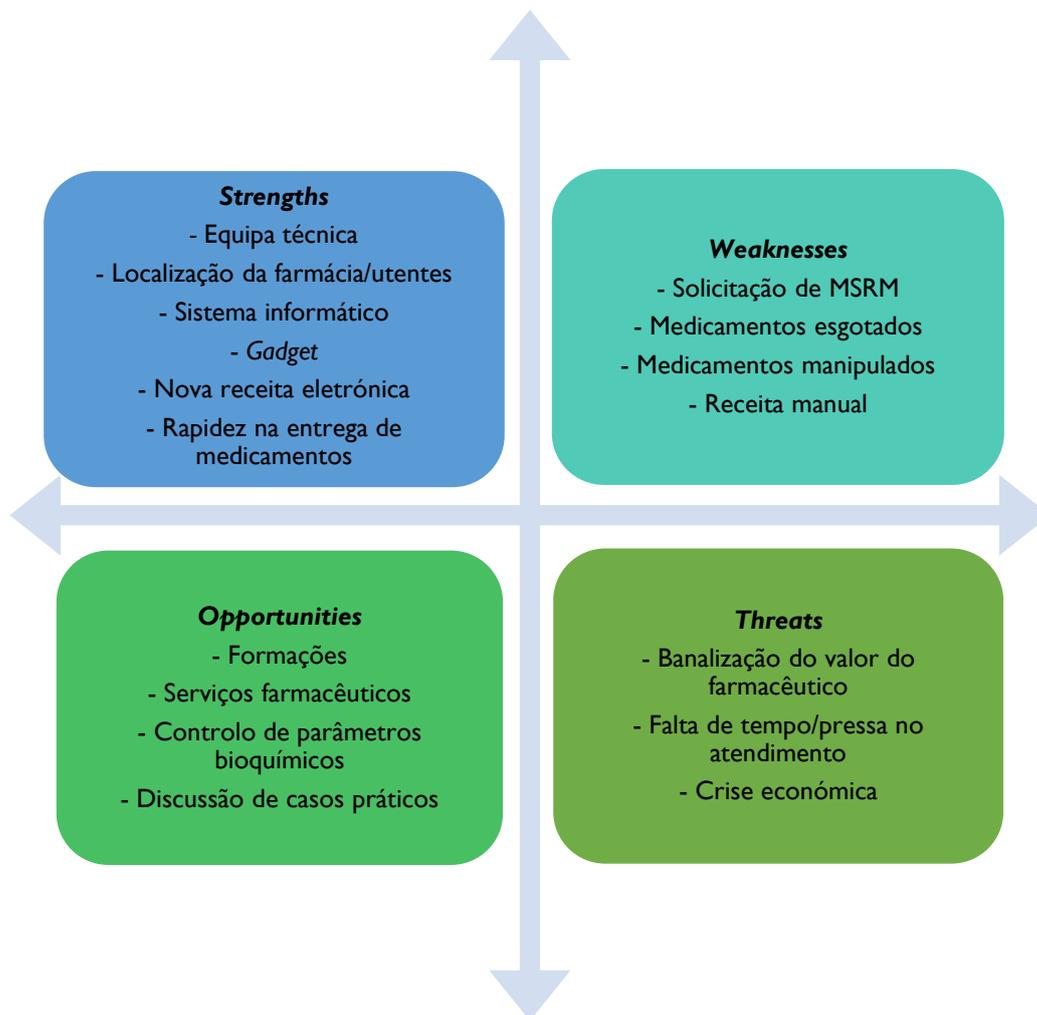
O meu estágio curricular foi realizado na Farmácia Sales Mano (FSM), sob a orientação do Dr. Pedro Sales Mano e da restante equipa, tendo cumprido todas as tarefas inerentes ao funcionamento da farmácia. Nomeadamente, a receção e o armazenamento de produtos, gestão de *stocks*, receituário, atendimento ao público, procedimentos de qualidade, entre outros.

A FSM está aberta ao público desde 1988, na localidade de São João de Areias. Há três anos, transferiu as suas instalações para o Rojão Grande, onde foi possível adquirir mais produtos e serviços, ficando também mais próxima de outras freguesias, num equipamento construído de raiz e pensando num serviço de excelência.

Com este relatório de Estágio pretendo fazer uma abordagem dos conhecimentos por mim adquiridos, através de uma análise SWOT (*Strong* – forças, *Weaknesses* – fraquezas, *Opportunities* – oportunidades e *Threats* – ameaças), que se divide em duas dimensões (interna e externa). Internamente são avaliados os pontos fortes e os fracos, enquanto que, a nível externo, se procuram oportunidades e ameaças de forma a minimizar erros e aumentar a produtividade.

Farei ainda a descrição de alguns casos práticos reais, que foram surgindo ao longo dos atendimentos que realizei e que se articulam com o conteúdo teórico lecionado nas unidades curriculares pertencentes ao plano de estudos do MICF.

3. Análise SWOT do estágio curricular em farmácia comunitária



3.1 Análise Interna

3.1.1 Forças (*Strengths*)

- Equipa Técnica

A equipa da FSM é constituída pelo Dr. Pedro Sales Mano (diretor técnico), a Dra. Stéphanie Abreu (farmacêutica substituta) e pela Técnica de Farmácia Jessica Alonso que, desde o primeiro momento, me acolheram cordialmente, facilitando a minha rápida integração na farmácia. Mostraram-se sempre disponíveis para me auxiliar, no esclarecimento de dúvidas, motivando-me e ajudando-me na pesquisa de diversos conteúdos, que enriquecessem o meu conhecimento/atendimento. Aquando da solicitação de ajuda na resolução de casos clínicos, colaboraram sempre comigo. Por outro lado, foi-me facultada a autonomia necessária para que eu desenvolvesse e amadurecesse a minha identidade profissional.

A equipa com que trabalhamos no dia-a-dia dita também um pouco da forma como nos posicionamos no nosso local de trabalho, porque o “*talento vence jogos, mas só o trabalho em equipa vence campeonatos*” (Michael Jordan).

- Localização da farmácia/utentes

A FSM localiza-se no Bairro no Pinhal Novo, Rojão Grande. Esta é uma localização privilegiada e estratégica, devido à proximidade geográfica com todas as freguesias, permitindo uma afluência populacional bastante diferenciada, de faixas etárias e níveis socioeconómicos distintos. Apresenta, na sua maioria, utentes fidelizados com os quais é possível estabelecer uma fácil interação farmacêutico-utente-medicamento, permitindo ao profissional de saúde identificar mais facilmente preferências, mas também estabelecer uma relação de proximidade e confiança. Existem ainda utentes de passagem que permitem ao farmacêutico um contato pontual. A afluência à farmácia é também distinta, no que respeita à faixa etária dos utentes, exigindo um conhecimento constante e atualizado dos diversos tipos de produtos e a sua utilização em diferentes idades e condições patológicas. A existência desta diversidade de utentes tornou-se uma mais valia, no decorrer do meu estágio, porque permitiu-me aperfeiçoar conhecimentos, de forma a melhorar o meu desempenho em diferentes áreas tais como, gripe e constipação, afeções cutâneas no bebé e no idoso, aconselhamento em situações de obstipação ocasional e crónica, infeções urinárias, afeções mucodentárias (aftas, sensibilidade gengival), esclarecimento da preparação em diversos exames, nomeadamente, colonoscopias e endoscopias, entre outras. Por fim, possibilitou-me o desenvolvimento de aptidões de comunicação, capacidade de adaptação e gestão de conflitos que permitiram melhorar o meu posicionamento relativamente ao utente, ao atendimento e aos diversos produtos.

- Sistema informático (Sifarma2000®)

O sistema informático utilizado pela FSM é o Sifarma2000®. Este demonstrou ser uma ferramenta chave no dia-a-dia da farmácia, quer a nível de *back office* como *front office*. Uma vez que acompanha o medicamento em todo o seu circuito, desde a receção ao armazenamento, controlo de *stocks*, até à sua dispensa. Faculta, também, o acesso à ficha de cada produto que, para além das informações relativas ao *stock* e vendas do mesmo, apresenta precauções a ter em conta, interações, posologias, entre outras. Permite ainda gerar encomendas que podem ser diárias ou manuais. As encomendas diárias são criadas a

partir dos dados de *stock* mínimo, máximo e *stock* no local existente no sistema e têm por objetivo repor os produtos que foram escoados ao longo dos vários momentos do dia, mantendo os limites estabelecidos pela farmácia. Estes têm em conta as preferências dos utentes, o número de vendas, os acordos com os laboratórios e os hábitos de prescrição. Quando é solicitado um produto inexistente no *stock* da farmácia, há a possibilidade de se fazer uma encomenda manual que é muito simples, rápida e dá-nos imediatamente a informação da disponibilidade do produto (Documento de apoio ao utilizador, versão 2.8.7). Para além de todas estas vantagens, relativamente à gestão do *stock*, o Sifarma2000[®] é um auxiliar imprescindível no momento do atendimento, colocando o utente em primeiro plano. Se o utente achar pertinente, mediante o preenchimento do consentimento informado, é possível criar uma ficha de seguimento, que permite à farmácia ter acesso à sua história clínica.

O Sifarma2000[®] apresenta um controlo bastante rigoroso, no que respeita aos psicotrópicos e estupefacientes, sendo sempre solicitada informação acerca do utente aviado e utente dispensado (para esta ação é necessária a identificação de ambos no momento da dispensa), fazendo com que haja uma maior vigilância do uso destes medicamentos (Documento de apoio ao utilizador, versão 2.8.7).

No final do atendimento, o sistema permite ainda ao profissional de saúde a verificação dos produtos dispensados, através da leitura ótica do seu código de barras. Este passo é crucial, pois permite detetar, antes da cedência ao utente, eventuais trocas, relacionadas na sua maioria, com a similaridade do *design* das caixas de um mesmo laboratório, mas com diferente número de comprimidos ou dose (Documento de apoio ao utilizador, versão 2.8.7).

Em suma, o Sifarma2000[®] apresenta-se como uma ferramenta estrutural e imprescindível na atividade farmacêutica, sendo útil a vários níveis, entre os quais, o desenvolvimento económico, não esquecendo a sua importância no correto e eficaz desempenho dos profissionais.

- Gadget

O *Gadget* é uma ferramenta bastante útil na gestão de encomendas. Pois permite não só verificar rapidamente a disponibilidade do produto no fornecedor habitual da farmácia, mas também aceder a informação relativa ao mesmo, como o código nacional do produto, preço de venda à farmácia e data prevista de entrega, permitindo ao farmacêutico dar uma informação mais detalhada ao utente. É igualmente possível, através desta aplicação,

consultar o estado de encomendas e, também, campanhas mensais promovidas pelo fornecedor.

Foi uma ferramenta bastante explorada por mim, devido ao seu fácil acesso, rapidez e conteúdo de informação disponibilizada.

- Nova receita eletrónica

O novo formato de receita eletrónica sem papel, entrou em vigor em 2016 e, destaca claros benefícios para todos os intervenientes no circuito do medicamento.

Tornou-se mais prática, já que todos os produtos de saúde prescritos são incluídos num único receituário e, no ato da dispensa nas farmácias, o utente poderá optar por aviar todos ou apenas parte deles. Existe a possibilidade de levantar os restantes medicamentos em diferentes estabelecimentos e em datas distintas, permitindo-lhe fazer uma melhor gestão dos seus recursos económicos. Relativamente aos profissionais de saúde, o novo formato de receita, tornou a dispensa mais segura (Receita sem papel - SPMS).

Uma outra alteração está relacionada com o guia de tratamento, que para além de registar informações sobre a posologia, apresenta os dados necessários à dispensa dos medicamentos na farmácia, códigos de dispensa, acesso e direito de opção (Receita sem papel - SPMS). Os códigos da receita podem ainda ser disponibilizados via sms, o que torna este modelo inovador. Se o utente assim o entender, é possível imprimir a receita e a posologia na farmácia.

- Rapidez na entrega de medicamentos

Os fornecedores são um ponto-chave no dia-a-dia de uma farmácia, pois é a partir deles que se torna possível a reposição de stock e até a aquisição de produtos que não estão incluídos neste, mas foram solicitados pelos utentes. Devido à importância deste organismo no normal funcionamento da farmácia, a sua escolha deve ter em conta diversas questões, tais como, as condições de pagamento, maior rapidez nas entregas, melhores serviços, menos produtos em falta, número de entregas diárias e facilidade na devolução e resolução dos prazos de validade.

No decorrer do meu estágio, apercebi-me da importância que os fornecedores têm na rapidez e eficiência de entrega dos medicamentos, possibilitando, muitas vezes, a chegada do produto solicitado à farmácia no próprio dia, o que aumenta significativamente a satisfação dos utentes.

3.1.2 Fraquezas (*Weaknesses*)

- **Solicitação de medicamentos sujeitos a receita médica**

A solicitação de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) sem a apresentação prévia da mesma é um problema muito recorrente. O farmacêutico tem de avaliar se a pessoa está a solicitar medicação crónica ou se está a automedicar-se e, para isso, é importante recorrer ao histórico de vendas do utente em causa. A FSM adota uma política muito rigorosa em relação a este tipo de situações, colocando sempre em primeiro plano a segurança e o bem-estar do utente. Desta forma, tendo em conta o medicamento solicitado e, após verificação do histórico de vendas do utente, se ficar comprovado que se trata de medicação crónica, esta é cedida através de uma venda suspensa a crédito e com o compromisso da receita ser entregue na farmácia o mais rápido possível. Se se verificar que estamos perante uma situação de automedicação, não dispensamos o medicamento e acentuamos a necessidade da ida ao médico. Salientando os perigos da automedicação, como o diagnóstico incorreto, terapêutica desadequada, dose incorreta, reações adversas, entre outras.

- **Medicamentos esgotados**

“O Estatuto do Medicamento, consignado no Decreto-lei n.º 20/2013 de 14 de fevereiro, refere no Artigo 6º, n.º I, Os fabricantes, importadores, distribuidores por grosso, farmácias de oficina, ..., estão obrigados a fornecer, a dispensar ou a vender os medicamentos que lhes sejam solicitados, nas condições previstas no presente decreto-lei e na demais legislação aplicável” (Decreto-lei nº20/2013 de 14 de fevereiro, artigo 6º).

Os medicamentos esgotados são uma realidade cada vez mais presente nas farmácias portuguesas, interferindo com o circuito do medicamento, ficando condicionado o seu acesso e gerando desconfiança entre profissionais e, também, por parte dos utentes. Esta situação acontece muitas vezes, porque os detentores da autorização de introdução no mercado restringem a entrega de medicamentos aos grossistas, causando assim um grave problema de acesso ao medicamento e um grande transtorno para as farmácias e para os utentes (Paulo Fonseca, 2011).

Da parte da farmácia é feito um grande esforço no sentido da reposição das embalagens em falta, nomeadamente, pelo contato direto com os laboratórios. Infelizmente esta situação nem sempre é fácil de resolver, estando o produto, por vezes, indisponível por vários meses. Nestes casos, temos muitas vezes de encaminhar o doente para o médico, de

forma a que este consiga uma nova alternativa terapêutica ou então, quando existe possibilidade, fazermos nós esse ajuste, por exemplo, trocando o medicamento de marca por um genérico, ou trocando um genérico por outro, de um laboratório distinto.

- Medicamentos manipulados

“O medicamento manipulado diz respeito a qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (Portaria nº594/2004, de 2 de junho).

Os medicamentos manipulados permitem a individualização e direcionamento da terapêutica, refletindo uma mais valia nos serviços prestados pelos farmacêuticos aos utentes. Alguns casos passíveis deste tipo de prescrição relacionam-se com a associação de substâncias ativas não comercializadas, quando há intolerância a algum excipiente e dificuldades de deglutição. A preparação destes produtos deve ter em conta a prescrição médica, formulários galénicos, farmacopeia ou outra bibliografia adequada. No entanto, esta não é uma área muito explorada pela FSM, devido à diminuição da prescrição destes medicamentos. Mesmo assim, ao longo do meu estágio, tive a possibilidade preparar dois medicamentos manipulados, o que me permitiu pôr em prática conteúdos lecionados ao longo do plano de estudos do MICEF, relativos a esta área. Realizei a preparação de uma pomada de enxofre a 3% e vaselina quanto baste (qb) para 100g e de uma pomada de clobetasol 3g (Dermovate[®]), ácido salicílico 5g e vaselina qb para 100g. A preparação destas pomadas foi realizada de acordo com as boas práticas de preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, descritas na portaria nº594/2004, de 2 de junho. Sendo elaborado o registo das matérias-primas, a ficha de preparação de manipulados e o cálculo do preço de venda.

- Receita Manual

A prescrição por receita manual tem vindo a ser substituída pelas receitas eletrónicas, sendo apenas utilizada em situações excecionais como, falência do sistema informático, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio ou até 40 receitas por mês. Estas receitas não podem conter rasuras, caligrafias diferentes, nem ser escritas com canetas distintas ou a lápis. Para que sejam válidas é necessário que contenham, a identificação do local de prescrição ou respetiva vinheta, vinheta identificativa do prescriptor, correta identificação da exceção que justifica sua utilização assinalando com uma cruz a alínea correspondente. E ainda, nome e número de utente, se aplicável número de beneficiário e

entidade financeira responsável. No caso de existir um regime especial de comparticipação de medicamentos, este deve ser apresentado pela sigla “R”, identificação do medicamento, justificação técnica e identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação. Por fim, a data de prescrição e a assinatura do prescriptor (Infarmed, Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde). O não cumprimento destas regras pode fazer com que a receita não seja aceite na farmácia, por não ser objeto de comparticipação.

Todas estas especificações devem ser analisadas e verificadas pelo farmacêutico, no momento da dispensa do medicamento ao utente, o que torna inevitavelmente o atendimento mais longo, sendo a receita um motivo de insegurança. Um outro fator indutor de erro, prende-se com a caligrafia do prescriptor, que algumas vezes é pouco legível. No entanto, com a prática, a capacidade de interpretação da receita, torna-se mais fácil e intuitiva.

3.2 Análise Externa

3.2.1 Oportunidades (*Opportunities*)

- Formações

A participação em formações foi uma mais valia no decorrer do meu estágio, pois permitiu-me não só a aquisição e consolidação de conhecimentos, como também, agilidade nos processos de venda ao público.

A primeira formação foi de dermocosmética (Vichy[®] e Roche Posay[®]) e realizou-se num espaço diferente do da farmácia, onde estavam presentes equipas de farmácias distintas, permitindo não só o contato entre profissionais, como também, o conhecimento aprofundado sobre os produtos, aumentando significativamente o meu desempenho e confiança no posterior aconselhamento da marca. A segunda formação realizou-se na farmácia durante o horário de funcionamento. Foi apresentada por uma representante da marca Resource[®] e teve por base a nutrição e suplementação clínica em diversas situações e grupos terapêuticos como diabéticos, idosos e crianças. Permitiu-me aprofundar conhecimentos relativamente às opções alimentares de que dispomos em diversas situações patológicas/terapêuticas.

Foi ainda possível realizar algumas formações em *e-learning*, referentes ao uso de bioflavonoides, administração de vacinas e técnicas de *cross-selling* e *up-selling*.

- Serviços Farmacêuticos

A FSM apresenta uma vasta gama de serviços farmacêuticos, entre os quais a administração de injetáveis e vacinas que não constem no plano nacional de vacinação. Desta forma foi possível visualizar diversas vezes a administração da vacina da gripe e também de alguns injetáveis. Para mim, foi uma mais valia em termos de crescimento profissional, pois futuramente pretendo realizar o curso de “Administração de vacinas e injetáveis” e esta experiência permitiu-me estar mais perto desta realidade. É, também, uma mais valia para os utentes que, desta forma, não precisam de se deslocar ao Centro de Saúde, evitando tempo de espera e adquirindo igualmente um serviço de qualidade.

- Controlo de parâmetros bioquímicos

A FSM possui um gabinete individualizado de atendimento ao utente, onde por diversas vezes tive a possibilidade de efetuar medições de peso, índice de massa corporal, colesterol total, glicémia e tensão arterial. Estes serviços permitem que haja uma maior proximidade farmacêutico-utente, onde é possível pôr em prática não só os conhecimentos clínicos, como também desenvolver a capacidade de ouvir, estar atento às fragilidades e dar o nosso contributo nas mais diversas áreas, aconselhando uma ida ao médico, percebendo se a medicação está a ser administrada corretamente, ajudando no entendimento de posologias ou desmistificando mitos e crenças adquiridas.

O acompanhamento do utente e a disponibilidade do profissional de saúde para o ajudar nas mais diversas situações é uma ferramenta chave no aumento da confiança adquirida em relação aos prestadores de serviços, realçando o valor da profissão e do farmacêutico e salientando a sua contribuição indispensável na melhoria da saúde pública.

- Discussão de Casos práticos

No decorrer do meu EC foi ainda solicitada por parte da equipa da FSM a pesquisa e posterior discussão sobre diversos temas, baseados em situações reais, com as quais me poderia confrontar no momento do atendimento. Esta tarefa teve como objetivo, consolidar e relembrar conhecimentos e a aplicação prática dos conteúdos teóricos. Dos temas discutidos destaca-se, a utilização simultânea de anti-inflamatórios orais e tópicos, conselhos pertinentes numa situação de tosse em diferentes faixas etárias, contraceção de emergência, dermocosmética, entre outros. Esta iniciativa por parte da equipa, reforçou a minha motivação na pesquisa sobre os diversos produtos existentes na farmácia, de forma a poder agir assertivamente e ir de encontro as necessidades do utente.

3.2.2 Ameaças (Threats)

- Banalização do valor do farmacêutico

O farmacêutico é o profissional de saúde com maior conhecimento do medicamento, pois está presente em todo o seu circuito desde a produção, distribuição, armazenamento e dispensa. O seu contributo é indispensável na melhoria da saúde pública e na redução dos custos em saúde. Por ser o profissional com maior contato com o utente, tem uma grande responsabilidade na correta passagem de informação, imprescindível para a eficácia do plano terapêutico. No entanto, o ato farmacêutico é, por vezes, interpretado como um simples serviço de venda ao público, banalizando tudo aquilo que ele representa. Os novos locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica vem, de certa forma, testar a força da profissão, mas cabe a nós realçar o nosso valor e mostrar a cada dia o quanto somos imprescindíveis. Penso que este é um trabalho que está a ser bem desempenhado por todos os profissionais da área, credibilizando cada vez mais e melhor a nossa profissão, realçando o nosso contributo nos ganhos em saúde das populações e a nossa presença indispensável nos locais de venda de medicamentos e prestação de serviços de saúde.

- Falta de tempo/pressa no atendimento

Muitas vezes a pressa e o nervosismo das pessoas também interfere com a nossa postura no atendimento, levando a distrações e perturbando a mensagem que queremos transmitir. Infelizmente, somos diariamente confrontados com esta realidade, pois as pessoas têm cada vez menos tempo a perder. O tempo de espera e o tempo de atendimento tem de ser o menor possível. No entanto, este também não deve ser excessivamente curto, pois existem informações importantes que têm de ser transmitidas ao utente e todo um *feedback* de parte a parte, de forma a percebermos se a nossa mensagem foi passada corretamente. Desta forma, o momento do atendimento está dividido em diferentes tempos que devem ser geridos da melhor maneira, para passar uma mensagem concisa, rápida e eficaz.

- Crise económica

Mesmo com a crescente instalação dos medicamentos genéricos, que permitem ao comprador obter o mesmo princípio ativo a um menor preço, ainda, é notável, muitas vezes, que as escassas possibilidades financeiras não permitem aos utentes adquirir toda a medicação indispensável ao seu correto tratamento. O que se vai refletir em falhas na terapêutica e agravamento das condições de saúde.

4. Casos Práticos

Caso 1 – Solicitação do Cialis® (Tadalafil) sem receita médica

Um senhor de meia-idade chegou à farmácia e solicitou-me o Cialis® sem receita médica. Depois de algum diálogo, percebi que o senhor já tinha tomado algum tipo de medicamento para a disfunção erétil, embora não conseguisse identificar qual tinha sido e também, que já tinha vivido um episódio de acidente vascular cerebral. Expliquei ao senhor que eu não podia ceder-lhe o medicamento sem receita médica, esclarecendo todos os perigos inerentes à sua toma sem a prévia avaliação médica (contraindicado em caso de doença cardiovascular, não deve ser utilizado juntamente com inibidores da CYP3A4, insuficiência hepática e renal, interação com anti-hipertensores) (Infarmed – Tadalafil, Resumo das características do medicamento). Mesmo assim, o senhor continuava pouco cooperante e insistia para que eu lhe dispensasse o medicamento ficando um pouco irritado. Sem sucesso e percebendo que o senhor estava a ficar cada vez mais desagradado, decidi aconselhar um suplemento alimentar o Turnon® (constituído por maca, guaraná, pinheiro marítimo, L-arginina, damiana, *Tribulus terrestris* e ginkgo, promove o aumento dos níveis de testosterona e fluxo sanguíneo, aumenta o desejo sexual e a energia física) de forma a ajudar neste período em que esperava por consulta médica (Turnon Homem – MyPharma). Apesar do meu esforço o senhor não quis aceitar a minha recomendação e foi-se embora.

Caso 2 – Pílula do dia seguinte

Uma rapariga jovem, com mais ou menos 30 anos solicitou-me a pílula do dia seguinte. Desta forma fiz-lhe algumas perguntas de modo a perceber se havia necessidade da toma ou não. No decorrer da conversa percebi que ela não fazia contraceção hormonal, nem utilizava outro tipo de método contraceptivo, a relação tinha ocorrido há menos de 72 horas e não sabia ao certo em que semana do ciclo se encontrava, pois era um pouco irregular, então decidi dispensar a Norlevo®.

A Norlevo® (1,5mg de levonorgestrel), é indicada na contraceção de emergência até 72 horas após uma relação sexual não protegida ou em caso de falha do método contraceptivo. A eficácia deste método contraceptivo é tanto maior quanto mais rápida for a sua administração após a relação sexual não protegida ou mal protegida. Por isso, deve ser administrada o mais cedo possível, preferencialmente nas primeiras 12 horas, mas com eficácia comprovada até 72 horas após a relação sexual. Atua inibindo/atrasando a ovulação

através da supressão do pico da hormona luteína (Infarmed – Norlevo[®], Resumo das características do medicamento).

Expliquei à utente que o medicamento era de toma única e que se ocorresse diarreia ou vômitos nas 3 horas que sucedem a toma do comprimido, deveria repetir a administração. Referi também que este tipo de recurso tem um caráter excepcional, e que não deve ser utilizado como método contraceptivo permanente. Foi-me ainda solicitada informação por parte da utente acerca do anel vaginal, uma vez que não se sentia bem com o método contraceptivo hormonal (motivo pelo qual deixou de o tomar) e tanto ela como o companheiro sentiam desconforto com o preservativo, referiu ainda que “uma amiga estava a usar o anel vaginal e gostava muito.” Esclareci que o anel vaginal era igual a uma pílula combinada (possuía simultaneamente estrogénio e progestagénio), desta forma tinha uma duração de 3 semanas ocorrendo a hemorragia de privação na quarta semana. A primeira vez costuma ser colocado pelo médico especialista. Aconselhei a utente a consultar um ginecologista de forma a verificar se esta seria efetivamente a melhor solução para si, colocando-me ao dispor para ajudar em qualquer dúvida.

Caso 3 – Codipront[®] (codeína 30mg + feniltoloxamina 10mg)

Senhora, com 70 anos, dirige-se à farmácia com o intuito de comprar o Codipront[®] para o marido que se encontra com muita tosse e com dificuldades em expelir a expetoração.

O Codipront[®] está indicado no tratamento sintomático da tosse irritativa, bronquite aguda e crónica, gripe e inflamações das vias respiratórias por causas alérgicas ou infecciosas. Contêm dois princípios ativos a codeína que alivia a tosse por inibição do centro da tosse e a feniltoloxamina que é um anti-histamínico com efeito benéfico nos processos alérgicos e inflamatórios das vias aéreas e que pela sua ação broncospasmolítica aumenta o efeito da codeína. Expliquei à senhora que não podia dispensar-lhe o Codipront[®], porque para além de ser um MSRM, o marido apresentava uma tosse produtiva e este medicamento é indicado para tosse seca impedindo a saída da expetoração. Disse-lhe ainda que o medicamento apresenta alguns efeitos secundários (a nível gastrointestinal, sistema nervoso central, pele e mucosas/alergias). Após falar com a senhora, percebi que ela gostava de produtos à base de plantas. Então decidi aconselhar o Bequisan[®] que é um xarope natural que acalma a tosse e facilita a expetoração. Contêm 3% seiva de pinheiro (calmante respiratório), 0,04% de

eucaliptol (calmante) e 3% de extrato fluido de alteia (emoliente e descongestionante) (Bequisan, Farmácia Rodrigues da Rocha).

Caso 4 – Irritação vaginal

Mulher de meia-idade, chega à farmácia com irritação/prurido na zona vaginal e ausência de corrimento. Após algum diálogo com a utente percebi que já se encontrava na menopausa. A menopausa caracteriza-se por uma diminuição da produção hormonal de estrogénios e progestagénios o que leva entre outros sintomas à atrofia vulvar e vaginal, à dispareunia e frequentemente secura vaginal. Uma vez que os sintomas eram ainda leves, aconselhei à utente um hidratante vulvar *Woman ISDIN*[®], este é um produto específico para o cuidado, proteção e hidratação do epitélio vulvar, alivia o prurido, é bastante hidratante, reforça a função barreira do epitélio, ajuda a melhorar as defesas contra agressões e não altera a integridade do preservativo. E também um gel de lavagem íntima da *Velastisa*[®] que não é irritante e ajuda na hidratação vaginal, ajuda na prevenção de agressões externas, neutraliza os odores e alivia o prurido (*Women ISDIN*, Higiene íntima; *Woman ISDIN*, Hidratante vulvar). Recomendei à senhora que utilizasse os dois produtos diariamente, o hidratante de manhã e à noite e o gel de lavagem apenas uma vez ao dia. Referi ainda que em caso de persistência dos sintomas deveria consultar um médico.

Caso 5 – Infecção urinária

Senhora, 60 anos de idade, dirige-se à farmácia com uma ligeira impressão ao urinar, com ausência de dor ou sangue na urina. Uma vez que os sintomas apresentados pela utente eram ainda ligeiros decidi recomendar-lhe medidas não farmacológicas como a ingestão de bastante água (pelo menos 1,5L) associadas a um suplemento alimentar o *Woman Cistitis* da *Velastisa*[®]. Este produto é indicado na prevenção e tratamento de infeções urinárias, através da inibição da fixação da *E.coli* no trato urinário pela ação de proantocianidinas tipo A – Arando vermelho que se liga no local ativo das bactérias impedindo que elas colonizem (*Women ISDIN – Cistitis*, eficácia e proteção contra a cistite). Aconselhei à senhora que tomasse 2 cápsulas por dia durante 14 dias, podendo estas ser administradas juntas ou separadas. No entanto, se os sintomas se agravassem deveria consultar um médico.

Caso 6 – Obstipação

Senhora, 60 anos de idade, solicitou-me algo para a sua irmã com 70 anos que se encontrava há 5 dias sem defecar, referindo que ela tinha dificuldades de locomoção e, por isso passava muito tempo deitada ou sentada, sendo esta situação recorrente.

Como medida não farmacológica recomendei que deveria ingerir bastante água, pelo menos 1,5L por dia, de forma a melhorar o aporte da mesma no intestino para ajudar na liquefação das fezes. Tendo em conta que já estava há alguns dias sem defecar aconselhei que lhe colocasse um Microlax[®] (laxante de contacto que promove a libertação de água presente, e a consequente liquefação das fezes) se após 20 minutos da primeira aplicação não tivesse acontecido nada, excepcionalmente poderia colocar outro. Recomendei ainda o uso da lactulose que é um laxante osmótico de uso diário muito utilizado no tratamento da obstipação crónica. Atua ao nível do cólon onde chega praticamente inalterada e é cindida pela flora bacteriana em ácidos orgânicos de baixo peso molecular que vão baixar o pH e levar a um aumento do volume do conteúdo do cólon através de um efeito osmótico (Infarmed, Microlax[®] – Resumo das Características do Medicamento; Infarmed, Lactulose – Resumo das Características do medicamento).

Caso 7 – Alergia

Utente do sexo masculino dirige-se à farmácia apresentando várias picadas exuberantes espalhadas por todo o corpo com maior incidência nos membros inferiores, bastante prurido e vermelhidão. Após conversar com o utente percebi que tinha um cão, por isso coloquei a hipótese de serem picadas de pulga. Recomendei então ao utente um anti-histamínico oral (cetirizina – 1 à noite) e um anti-histamínico local com calamina (Benaderma[®] – Difenidramina 10mg/g + Calamina 80mg/g + Cânfora 1mg/g) de forma a obter um alívio local mais imediato.

Aconselhei ainda que lavasse o cão e aplicasse uma pipeta (FrontlineCombo[®]) para desparasitação externa. Indiquei também que deveria mudar a roupa da cama, arejar a casa e sacudir os tapetes e mantas de forma a eliminar eventuais pulgas que se tivessem alojado em casa.

5. Considerações Finais

O estágio curricular dita o fim de um capítulo, o de estudante e é, sem dúvida, a melhor forma de contactarmos com a realidade profissional. Este pequeno desafio mostrou-me a real importância da farmácia, tendo esta também um contexto social, não sendo apenas um local de dispensa de medicamentos. Confirmei o valor do farmacêutico e os seus deveres perante a sociedade. Experimentei, também, como o medicamento e os cuidados de saúde se tornam o elo de ligação entre profissionais e utentes. A confiança depositada no farmacêutico traz consigo uma grande responsabilidade em prestar serviços de qualidade e fazer a cada dia mais e melhor. Mas são também as diferentes situações com que nos deparamos diariamente, que fazem com que esta profissão se torne tão desafiante e motivante.

Resta-me agradecer ao Dr. Pedro Sales Mano e à restante equipa da FSM pela oportunidade de realizar o meu estágio curricular nas suas instalações, por todo o carinho com que me receberam e por todos os conhecimentos que me transmitiram.

A partir daqui espero desempenhar o meu papel, enquanto farmacêutica, de forma diligente e responsável, dando sempre o meu contributo para a melhoria da saúde pública e do bem-estar do utente.

Referências Bibliográficas

Bequisan, Farmácia Rodrigues da Rocha (acedido em 12 de dezembro de 2017)
Disponível na internet: http://farmaciarodriguesrocha.com/online/product_info.php/products_id/5408

Diário da República - **Decreto Lei nº20/2013 de 14 de fevereiro**; Artigo 6º; secção II, páginas 35-GI (acedido em 10 de dezembro de 2017). Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035GI_DL_20_2013_IALT.pdf

Diário da República, Portaria nº594/2004, 2 de junho - **Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar**. (acedido em 9 de dezembro de 2017). Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a

Documento de Apoio ao Utilizador - Sifarma2000®, versão 2.8.7, janeiro de 2013 (acedido dia 11 de dezembro de 2017). Disponível na internet: <https://pt.scribd.com/doc/125757573/Manual-Versao287>

INFARNED, **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde** (acedido dia 8 de dezembro de 2017) Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%C3%A7%C3%A3o_20151029.pdf/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872

INFARMED, Lactulose - **Resumo das características do medicamento** (acedido dia 8 de dezembro de 2017) Disponível na internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=40690&tipo_doc=rcm

INFARMED, Microlax® - **Resumo das características do medicamento** (acedido dia 8 de dezembro de 2017) Disponível na internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5588&tipo_doc=rcm

INFARMED, Norlevo® - **Resumo das características do medicamento** (acedido dia 8 de dezembro de 2017) Disponível na internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=40160&tipo_doc=rcm

INFARMED, Tadalafil - **Resumo das características do medicamento** (acedido em 8 de dezembro de 2017) Disponível na internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=593705&tipo_doc=rcm

PAULO FONSECA, **Medicamentos esgotados, uma realidade (des)conhecida**, Coimbra 31 de Agosto de 2011 (acedido dia 9 de dezembro de 2017) Disponível na internet: <http://www.plural.pt/Portals/farbeira/Campanhas/2011/1%C2%BA%20Medicamentos%20Esgotados.pdf>

SPMS - **Receita sem papel** (acedido dia 9 de dezembro de 2017) Disponível na internet: <http://spms.min-saude.pt/product/receita-sem-papel/>

TURNON Homem - MyPharma (acedido em 12 de dezembro de 2017) Disponível na internet: <http://turnon.mypharma.pt/turnon-homem/>

Woman ISDIN Cistitis, eficácia e proteção contra a cistite - ISDIN (acedido dia 13 de dezembro de 2017) Disponível na internet: <https://www.isdin.com/pt-PT/saude-mulher/woman-cistitis-infeccion-urinaria/>

Woman ISDIN, Higiene íntima - ISDIN (acedido dia 13 de dezembro de 2017) Disponível na internet: <https://www.isdin.com/pt-PT/saude-mulher/woman-isdin-higiene-intima/>

Woman ISDIN, Hidratante Vulvar - ISDIN (acedido dia 13 de dezembro de 2017) Disponível na internet: <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/woman-isdin/hidratante-vulvar>

Parte II

“Nutracêuticos como adjuvantes no tratamento da depressão”

Orientador: Professor Doutor Artur Figueirinha



I. Lista de abreviaturas

AA – Ácido araquidónico

ALA – Ácido linolénico

BHE – Barreira Hematoencefálica

DHA – Ácido docosahexaenóico

DNA – ácido desoxirribonucleico

EPA – Ácido eicosapentaenóico

HPA – Hipotálamo-hipófise-adrenal

IL-2 – Interleucina 2

IL-4 – Interleucina 4

IL-6 – Interleucina 6

IL-10 – Interleucina 10

IRS – Inibidores da recaptção da serotonina

IRSNA – Inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina

ISRS – Inibidores seletivos da recaptção da serotonina

LA – Ácido linoleico

Nf-kB – Fator nuclear kappa B

NMDA – recetor ionotrópico ativado pelo ácido glutâmico

SAMe – S-adenosil-L-metionina

Th – células T *helper*

Th1 – células T *helper* 1

Th2 – células T *helper* 2

Th17 – células T *helper* 17

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

5-HT – serotonina

5-HT_{Ext} – Serotonina extracelular

5-HTP – 5-hidroxitriptofano

5-MTHF – 5-metiltetrahidrofolato

2. Resumo

A saúde tem sido cada vez mais associada aos hábitos alimentares, sabendo-se que estes estão na base de diversos processos físicos e mentais. Assim, na procura de formas de complementar o papel benéfico da alimentação na saúde têm surgido novos produtos, como os suplementos alimentares, os alimentos funcionais e os nutracêuticos. Os nutracêuticos tal como os alimentos funcionais e os suplementos alimentares são regulados na União Europeia pela Autoridade Europeia de Segurança Alimentar e em Portugal pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária e pela Autoridade de Segurança Alimentar e Económica. Devido à proximidade entre conceitos e na ausência de regulamentação própria, é importante salientar as diferenças entre os nutracêuticos e os alimentos funcionais, pois, apesar de ambos apresentarem funções de prevenção e tratamento de doenças, os alimentos funcionais apresentam-se numa matriz alimentar e os nutracêuticos numa matriz não alimentar, sendo que estes se afastam dos suplementos alimentares, por não se cingirem apenas a complementar o regime alimentar normal.

A depressão é um problema de saúde pública cada vez mais frequente, de causa múltipla e muitas vezes desconhecida. A terapêutica farmacológica constitui a principal abordagem a esta patologia. No entanto, apesar da sua eficácia ainda existem casos de elevado tempo de resposta e resistência ao tratamento. Neste sentido, muitos autores sugerem a utilização de adjuvantes no tratamento farmacológico na depressão, destacando-se o uso do colecalciferol, o ácido fólico e seus derivados, a cianocobalamina, S-adenosil-L-metionina (SAME), ácido linoleico e linolénico, triptofano e o zinco, por existirem mais estudos relativos ao papel destes compostos na depressão. O ácido fólico, o metilfolato, a cianocobalamina e a SAME desempenham um importante papel nas reações de metilação. Os ácidos linoleico e linolénico têm um importante papel anti-inflamatório e o triptofano constitui um importante regulador da concentração de serotonina a nível do sistema nervoso central.

Devido à crescente procura destes produtos os farmacêuticos deverão estar sempre aptos a poder auxiliar o doente com depressão, de forma séria, segura e eficaz, apostando na formação continua e tendo sempre uma atenção redobrada com grupos de risco como crianças, grávidas e idosos.

Palavras-chave: Nutracêuticos; depressão; ISRS; neurotransmissores; colecalciferol; piridoxina; cianocobalamina; ácido fólico; SAME; ácido linoleico; ácido linolénico; triptofano e zinco.

3. Abstract

Food has been increasingly linked to health, being the basis of several processes both physical and mental. Thus, in the search for ways to complement the beneficial role of food in health, new products have appeared, such as food supplements, functional foods and nutraceuticals. Nutraceuticals such as functional foods and food supplements are regulated in the European Union by the European Food Safety Authority and in Portugal by the General Directorate of Food and Veterinary and by the Food and Economics Authority Safety. Due to the proximity between concepts and in the absence of proper regulation, it is important to emphasize the differences between nutraceuticals and functional foods, because although both present functions of prevention and treatment of diseases, functional foods present in a food matrix and nutraceuticals in a non-food matrix, which distance themselves from food supplements, since they are not limited to supplementing the normal diet.

Depression is an increasingly frequent, often-unknown, public health problem. Pharmacological therapy is the main approach to this pathology. However, despite their efficacy there are still cases of high response time and resistance to treatment. The use of cholecalciferol, folic acid and its derivatives, cyanocobalamin, pyridoxine, S-adenosyl-L-methionine (SAMe), linoleic and linolenic acid, the use of adjuvants in pharmacological treatment in depression, tryptophan and zinc, as there are more studies on the role of these compounds in depression. Folic acid, methylfolate, cyanocobalamin and SAMe play an important role in methylation reactions. Linoleic and linolenic acids play an important anti-inflammatory role and tryptophan is an important regulator of serotonin concentration in the central nervous system.

Due to the increasing demand for these products, pharmacists should always be able to safely and effectively help the patient with depression, investing in continuous education and always paying close attention to the risk groups such as children, pregnant women and older people.

Keywords: Nutraceuticals; depression; ISRS; neurotransmitters; cholecalciferol; piridoxin; cyanocobalamin; folic acid; SAMe; linoleic acid; linolenic acid; tryptophan and zinc.

4. Introdução

Há décadas que se tem vindo a demonstrar a ligação entre a alimentação e a saúde. Já os nossos antepassados referiam que “somos o que comemos”. Neste sentido, sabe-se que a alimentação está na base do funcionamento de vários sistemas quer a nível físico quer a nível mental, havendo várias teorias que relacionam a nutrição com a saúde e que, justificam o uso de produtos que complementam a terapêutica farmacológica, nomeadamente, os nutracêuticos. O termo nutracêutico foi pela primeira vez definido pelo Dr. Stephan DeFelice em 1989 a partir da junção das palavras nutriente e farmacêutico sendo “um alimento ou parte de um alimento que fornece benefícios à saúde, no que diz respeito à prevenção e ou tratamento de doenças” (Costa, 2017; Gulati e Berry Ottaway, 2006; Kalra, 2003; Palthur *et al.*, 2010). Posteriormente foram surgindo outras definições semelhantes à definição de DeFelice. Assim para alguns autores nutracêutico é um “componente alimentar não tóxico que provou cientificamente ter benefícios para a saúde, incluindo tratamento e prevenção de doenças” outros definem-no como “compostos isolados que fornecem nutrientes concentrados na forma de cápsulas, comprimidos ou pó para consumo direto ou para uso como ingredientes em alimentos funcionais”, havendo ainda autores que o consideram um alimento funcional, enquanto outros o definem como um suplemento (Palthur *et al.*, 2010). Quanto aos alimentos funcionais estes podem ser definidos como um “qualquer alimento ou parte de um alimento que pode fornecer um benefício adicional para a saúde além do seu valor nutricional normal” apresentado através de uma matriz alimentar, afastando-se desta forma do comum alimento que apresenta apenas uma função nutricional (Nicoletti, 2012). No que respeita aos suplementos alimentares, de acordo com o decreto lei nº136/2003 de 28 de junho, artigo 3º, definem-se como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias, nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estremes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, comprimidos, ampolas, pós ou formas similares que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” (Diário da República, Decreto lei nº136/2003 de 23 de junho, artigo 3º). A partir dos conceitos apresentados percebe-se que existe uma linha ténue a separá-los (Palthur *et al.*, 2010). Para o âmbito deste trabalho, optar-se-á pela distinção entre estes três conceitos com base no fim a que se destinam e, na matriz em que se apresentam (Palthur *et al.*, 2010). Desta forma, podemos dizer que um nutracêutico difere de um alimento funcional por se apresentar numa matriz não alimentar e de suplemento alimentar por possuir propriedades de tratamento e prevenção de doenças,

não se cingindo apenas a suplementar o regime alimentar normal (Palthur *et al.*, 2010). Atualmente, os nutracêuticos não são especificamente considerados alimentos nem medicamentos, situando-se numa área entre os dois (Gulati e Berry Ottaway, 2006).

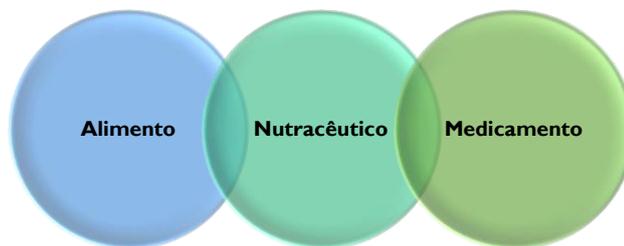


Figura I – Enquadramento da definição de nutracêutico, esquema adaptado de Gulati e Berry Ottaway, 2006.

Na ausência de uma definição especificamente definida por lei (Costa, 2017), os nutracêuticos são considerados suplementos e por isso regulados na Europa pela Autoridade Europeia de Segurança Alimentar e em Portugal pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária e fiscalizados pela Autoridade de Segurança Alimentar e Económica, seguindo as mesmas normas instituídas para estes produtos (DGAV – Suplementos alimentares; Nicoletti, 2012).

Segundo a *World Health Organization* a depressão é considerada um transtorno mental comum que afeta cerca de 300 milhões de pessoas de todas as idades e em todo o mundo, estando previsto que em 2020 se torne a segunda maior causa de morbilidade da população (Mikkelsen *et al.*, 2017). A depressão pode ter várias causas entre as quais, a diminuição dos níveis de serotonina, dopamina e norepinefrina no cérebro, a alteração da estrutura e atividade dos neurotransmissores, a desregulação hormonal e os processos inflamatórios (Rechenberg e Humphries, 2013).

O recurso à terapêutica farmacológica é uma forma de tratamento em caso de depressão, sendo muitas vezes utilizada uma combinação de fármacos, particularmente em situações de resistência ao tratamento, ou mesmo para melhoria rápida do humor, do sono e sintomas associados (Sarris *et al.*, 2016).

A principal abordagem terapêutica consiste no uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSNA) devido à sua eficácia e menor risco (Zhu, J.; Klein-Fedyshin, M. e Stevenson J.M., 2017). Alguns exemplos destes fármacos são a fluoxetina, paroxetina, escitalopram, citalopram e venlafaxina. São também utilizadas outras classes de antidepressivos, como os tricíclicos, agonistas α -2 pré-sinápticos, entre outros.

A terapêutica farmacológica tem demonstrado ser eficaz no tratamento da depressão, no entanto, tendo em conta a duração do tratamento, a resistência e as recaídas

ainda existentes (Jacobsen *et al.*, 2017) torna-se importante desenvolver novas estratégias que coadjuvem com os fármacos de forma a obter melhores resultados terapêuticos. Assim muitos autores têm proposto alternativas terapêuticas complementares capazes de melhorar a resposta aos antidepressivos (Sarris *et al.*, 2016; Schefft *et al.*, 2017). A causa da depressão é muitas vezes difícil de identificar e múltipla existindo diversos fatores que podem contribuir para esta patologia entre os quais, fatores genéticos, tipo de personalidade, doença, envelhecimento, *stress*, assim como fatores bioquímicos que podem resultar na disfunção de sistemas metabólicos, endócrinos, cardiovasculares, neurológicos, imunológicos e desequilíbrios nutricionais (Mikkelsen *et al.*, 2017). Pretende-se então compreender o valor dos nutracêuticos como adjuvantes no tratamento da depressão, dando especial importância a compostos como o colecalciferol, ácido fólico e seus derivados, cianocobalamina, S-adenosil-L-metionina (SAMe), ácido linoleico e ácido linolénico, o triptofano e o zinco, uma vez que existem mais estudos relativos à sua utilização como adjuvantes do tratamento farmacológico na depressão, sendo importante saber mais sobre possíveis interações destes produtos com a medicação tomada por estes doentes, assim como dados relativos à sua segurança (Rechenberg e Humphries, 2013; Schefft *et al.*, 2017).

5. Fisiopatologia da Depressão

A depressão é a patologia psiquiátrica mais comum a nível global e que juntamente com outras doenças mentais tem a maior taxa de morbilidade, sendo a sua causa muitas vezes múltipla e desconhecida. Associado à patologia, existem uma série de sintomas físicos e emocionais que levam à diminuição da qualidade de vida. Estes sintomas podem levar a uma redução na cognição, afetando a disponibilidade e a agilidade no desenvolvimento de tarefas diárias, limitando a capacidade de trabalho e de comunicação do doente. A depressão pode ser classificada em três tipos: não melancólica, melancólica e psicótica. A não melancólica é atípica em 90% dos casos e pensa-se que resulta principalmente de eventos relacionados com o *stress* e tipo de personalidade. A melancólica é mais grave e pode englobar vários distúrbios psicométricos, como diminuição da energia e da concentração, tendo uma base mais biológica. Por fim, a depressão psicótica inclui muitas vezes sintomas como alucinações, delírios e uma obsessão por sentimentos de culpa. Neste sentido existem diversos fatores que podem levar à depressão, entre os quais, a genética, o tipo de personalidade, mecanismos de doença, envelhecimento, *stress*, assim como diversos fatores bioquímicos. Para percebermos melhor os mecanismos pelos quais os nutracêuticos podem coadjuvar os antidepressivos é importante centrarmo-nos nos fatores bioquímicos que podem levar à depressão. Estes podem resultar da disfunção de sistemas metabólicos, endócrinos, neurológicos, imunológicos e distúrbios nutricionais (Mikkelsen, *et al.*, 2017; Husted, Kristian, S., Buzinova, Elena, V., 2016).

5.1 O ciclo da metilação/folato

O desequilíbrio dos neurotransmissores é um fator bioquímico que pode levar à depressão e pode estar relacionado com o ciclo de metilação e com o ciclo do folato (Figura 2). A metionina é um aminoácido obtido essencialmente através da alimentação. Este aminoácido entra no ciclo de metilação convertendo-se em S-adenosil-L-metionina (SAME) que está envolvida em diversas reações de metilação do ácido desoxirribonucleico, proteínas, fosfolípidos e dos neurotransmissores. A SAME perde um grupo metilo que vai participar nas reações anteriormente referidas formando-se a S-adenosil-homocisteína, que posteriormente se converte em homocisteína. Uma vez que a homocisteína em grandes quantidades é tóxica para o nosso organismo podendo desencadear processos depressivos, esta utiliza a piridoxina (vitamina B6) como cofator para dar origem à cistationina. Em condições favoráveis pode ainda ocorrer a regeneração do SAME que é dependente do metabolismo da cianocobalamina (vitamina B12) e ácido fólico (vitamina B9). Assim o

dihidrofolato obtido quer pela suplementação com ácido fólico (forma oxidada), quer pela alimentação (forma reduzida) vai converter-se em 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF). Este composto utiliza a cianocobalamina como cofator, cedendo o seu grupo metilo à homocisteína e convertendo-se em metionina, permitindo a reciclagem da SAMe (Mikkelsen *et al.*, 2017; Sharma *et al.*, 2017) (Figura 2).

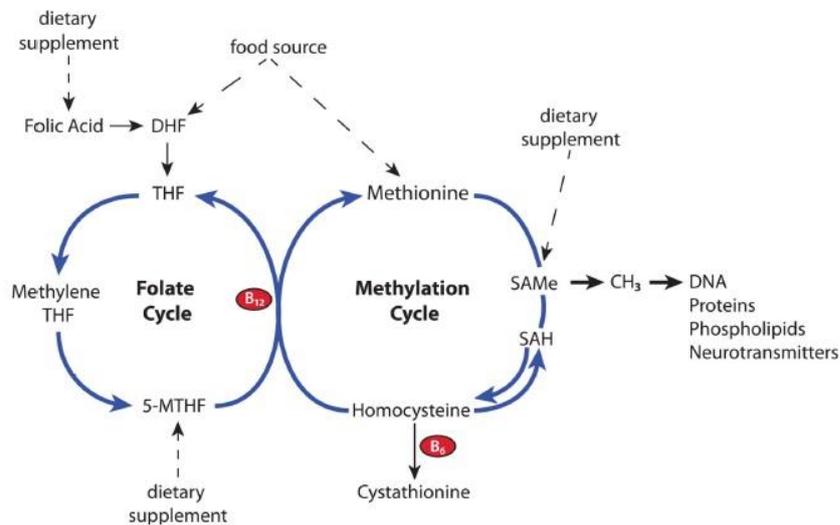


Figura 2 – Esquema alusivo ao ciclo de metilação e do folato, adaptado de Sharma *et al.*, 2017.

DHF – diidrofolato; THF – tetraidrofolato; 5-MTHF – 5-metil-tetraidrofolato; B₁₂ – cianocobalamina; B₆ – piridoxina; SAMe – S-adenosil-L-metionina; SAH – S-adenosil-homocisteína; CH₃ – metilo; DNA – ácido desoxirribonucleico.

5.2 Sistema Imunitário

O sistema imunitário é constituído por um conjunto complexo de células que atuam de forma coordenada para manter o bem-estar geral. Quando associada a um processo inflamatório a depressão pode resultar, do aumento de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas-1, 2, 8 e 17 e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e simultaneamente, pela diminuição das citocinas anti-inflamatórias como as interleucinas 4 e 10. Pode ainda dever-se ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias por monócitos e macrófagos, aumento da expressão da proteína nuclear da célula dendrítica com consequente aumento do cortisol, aumento das células B, aumento das células T *helper* 1 e 17 (Th1, Th17), e diminuição das células T *helper* 2 (Th2) e T *helper* reguladoras (Mikkelsen, *et al.*, 2017).

As células do *cluster* de diferenciação 4 são cruciais na resposta imune adaptativa a uma grande variedade de agentes patogénicos. Estas células diferenciam-se em linhagens de células T *helper* (Th) como as Th1, Th2, Th17, células T reguladoras e células T foliculares. As células T foliculares produzem interleucina-6 (IL-6), que é uma citocina pró-inflamatória

importante na supressão do sistema imune em condições de *stress* agudo e crónico associado à depressão. As células Th1 são a principal fonte de citocinas inflamatórias como a interleucina-2 (IL-2) e o TNF- α . E as células Th2 segregam principalmente citocinas anti-inflamatórias, interleucinas 4 e 10 (IL-4 e IL-10). Sendo que o desequilíbrio entre as células Th1 e Th2 pode ser a causa de respostas inadequadas a nível cerebral, conducentes à depressão. Por fim as células T reguladoras atuam juntamente com as células Th2 na regulação da homeostase do sistema imunitário. O fator nuclear *kappa* B (Nf-kB) é um importante regulador da imunidade inata através da produção do TNF- α e interferão- α (compostos pró-inflamatórios). O papel das células B na depressão está ainda pouco explicado (Mikkelsen, *et al.*, 2017).

A proteína nuclear da célula dendrítica expressa no sistema nervoso central desempenha um papel na depressão por aumentar os níveis da hormona de libertação da corticotropina no núcleo hipotalâmico. Esta hormona é libertada em resposta ao *stress* e liga-se a recetores da glândula pituitária estimulando a libertação da hormona adrenocorticotrópica, que conseqüentemente estimula a libertação de glucocorticoides pelo córtex adrenal. Posteriormente, os glucocorticoides ligam-se a recetores mineralocorticoides e glucocorticoides. A este sistema chama-se eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). O cortisol é um glucocorticoide libertado pelo eixo HPA, sendo que um desequilíbrio entre este e os seus recetores, leva ao seu aumento e a uma inadequada resposta ao *stress* que pode conduzir à depressão (Mikkelsen *et al.*, 2017).

5.3 Hipótese Monoaminérgica

A hipótese monoaminérgica sugere que a depressão é causada por alterações dos neurotransmissores da monoamina como a serotonina, norepinefrina e dopamina no sistema nervoso central. Foi esta hipótese que esteve na base do desenvolvimento do tratamento da depressão, considerando que a maior parte dos antidepressivos são projetados para aumentar a quantidade de neurotransmissor na fenda sináptica seja por inibição da recaptação, ou por inibição das enzimas de degradação (Husted e Buzinova, 2016).

6. Nutracêuticos utilizados como adjuvantes no tratamento da depressão

Tendo por base o conhecimento da fisiologia da depressão, muitos dos produtos utilizados como nutracêuticos, destinam-se a suprir falhas ou a estimular a síntese de metabolitos envolvidos no ciclo da metilação/folato e mediadores da inflamação, como compostos anti-inflamatórios. Neste sentido, são seguidamente apresentados os compostos para os quais existem mais estudos de eficácia como adjuvantes no tratamento da depressão.

6.1 Colecalciferol (Vitamina D3)

O colecalciferol ou vitamina D3 é o precursor da forma ativa da vitamina D produzida em diversos tecidos do organismo e essencial à homeostase do Ca^{2+} e metabolismo ósseo, tendo um papel igualmente importante como modulador imunológico e na proliferação e diferenciação celular (Groves, McGrath e Burne, 2014).

A síntese de vitamina D3 inicia-se através da incidência de luz solar sobre a pele que vai provocar a fotólise do 7-desidrocolesterol (pró-vitamina D3), transformando-o em colecalciferol (vitamina D3) que entra na corrente sanguínea e vai para o fígado onde lhe é adicionado, pela ação da 25-hidroxilase, um grupo hidroxilo na posição 25 formando-se a 25-hidroxivitamina D3 (Li *et al.*, 2014; Stefanowski, Antosik-Wójcińska e Świącicki, 2017). O colecalciferol obtido através da dieta/suplementação segue para o fígado onde passa pelo mesmo processo. A 25-hidroxivitamina D3 formada no fígado é o precursor da vitamina D ativa e segue na corrente sanguínea até ao rim onde a 1- α -hidroxilase lhe adiciona um grupo hidroxilo na posição 1 formando-se a 1,25-di-hidroxivitamina D3 (forma ativa da vitamina D) (Li *et al.*, 2014; Stefanowski, Antosik-Wójcińska e Świącicki, 2017).

Estudos realizados por Khoraminy *et al.* 2013 demonstraram eficácia na suplementação com colecalciferol no tratamento da depressão (Tabela 1). Em doentes modera a severamente deprimidos e com deficiência em colecalciferol, observou-se que o uso concomitantemente deste com a fluoxetina, em relação ao tratamento isolado com o mesmo antidepressivo demonstrou ser eficaz (Khoraminy *et al.*, 2013). Apenas um doente demonstrou ansiedade severa. Sendo comprovada a eficácia e a segurança do colecalciferol como adjuvante no tratamento da depressão, pelo menos em doentes que apresentam deficiência deste composto (Khoraminy *et al.*, 2013).

Tabela I – Ensaios relativos à influência do colecalciferol (vitamina D3) como adjuvante no tratamento da depressão, adaptada de Schefft et al., 2017

Autores	Dose diária	Comparador	Design	Duração	Nº part.	Classe AD	Resultado
Zanetidou, 2011	7,5 mg	Antidepressivo	OL	4	24	Vários	+
Khoraminy, 2013	0,0375 mg	Placebo	DB; RCT	8	42	Fluoxetina 20 mg/dia	+

OL – ensaio aberto; DB – duplo cego; RCT – Randomizado e controlado por placebo; + redução estatística significativa quando comparado com o grupo controlo, ou no caso de ensaios abertos redução dos sintomas de depressão ao longo do ensaio; AD – antidepressivo; Nº part. – número de participantes.

Zanetidou *et al.* 2011 verificou a eficácia do colecalciferol como adjuvante no tratamento da depressão em indivíduos com hipovitaminose D. Concluindo ainda, que os indivíduos com deficiência severa em colecalciferol tinham maior probabilidade de apresentar depressão. Não foram relatados efeitos adversos pelos doentes ao longo do estudo (Zanetidou *et al.*, 2011).

O colecalciferol apresenta funções na manutenção do equilíbrio e sinalização do Ca^{2+} no sistema nervoso, regulando fatores neurotróficos e de neuroprotecção, modificando a neurotransmissão e contribuindo para a plasticidade sináptica (Groves, McGrath e Burne, 2014; Li *et al.*, 2014). Neste sentido, e uma vez que o colecalciferol funciona como um neuroesteróide e os seus recetores estão distribuídos pelas diferentes áreas do sistema nervoso central envolvidas na fisiopatologia da depressão, pensa-se que este poderá exercer alguns efeitos antidepressivos ao aumentar a atividade dopaminérgica ou ao proteger os neurónios do hipocampo (Zanetidou *et al.*, 2011). O Ca^{2+} é também importante no desenrolar da sinapse, pois a sua ligação a proteínas SNARE permite a libertação de neurotransmissores na fenda sináptica, existindo assim uma possibilidade biológica para a ação do colecalciferol como adjuvante na depressão (Groves, McGrath e Burne, 2014; Li *et al.*, 2014).

Apesar dos seus efeitos benéficos quando em excesso o colecalciferol pode provocar toxicidade devido a hipercalcémia, podendo manifestar-se por náuseas, fraqueza, sonolência e fadiga (Rogovik *et al.*, 2010). Sendo a sua administração contraindicada em casos de hipervitaminose D, nefrodíalise, situações patológicas que resultem em hipercalcémia, e insuficiência renal grave. Algumas interações medicamentosas do colecalciferol merecem especial atenção. O seu uso em simultâneo com alumínio, pode aumentar a absorção deste mineral. A associação com barbitúricos, fenitoína ou glucocorticoides pode reduzir o efeito dos mesmos. Com o magnésio pode desenvolver-se hipermagnésémia (particularmente em doentes com insuficiência renal crónica). O seu uso juntamente com digitálicos ou outros

glicósidos cardíacos aumenta os efeitos destes compostos. A administração com resinas de troca iônica ou laxantes por pode diminuir a absorção intestinal do colecalciferol. Os agentes citotóxicos podem impedir a sua conversão na forma ativa. Os diuréticos tiazídicos diminuem a excreção urinária de cálcio levando a hipercalcemia. São ainda de salientar dois grupos importantes, a população pediátrica e gravidez ou amamentação, não sendo indicada a sua utilização nestas situações (Rogovik *et al.*, 2010).

6.2 Nutracêuticos intervenientes no ciclo de metilação

Os intervenientes no ciclo de metilação, respetivamente o ácido fólico (vitamina B9) e os seus derivados, a cianocobalamina (vitamina B12), a piridoxina (vitamina B6) e a SAMe são essenciais no equilíbrio do sistema nervoso e imunológico, estando a sua diminuição associada a uma variedade de doenças neurológicas como a depressão, ansiedade e demência (Mikkelsen *et al.*, 2017). Cada vez mais autores realçam a interação entre o sistema imunológico e o sistema nervoso, sendo que o primeiro tem sido apontado como alvo terapêutico de muitos distúrbios em saúde, como o declínio cognitivo, a ansiedade, o estado depressivo, entre outros (Mikkelsen *et al.*, 2017).

Através da alimentação conseguimos adquirir facilmente 1mg de ácido fólico por dia, essencialmente a partir de alimentos como o feijão, legumes e vegetais verdes que são naturalmente ricos neste composto. Doses superiores a 15 mg/dia podem causar irritabilidade, confusão e náuseas (Araújo *et al.*, 2015; Rogovik *et al.*, 2010).

A cianocobalamina (vitamina B12) interfere na regulação do sistema imunitário, apresentando um papel imunomodulador e estando envolvida em processos de divisão celular. O fosfato de piridoxal (forma ativa da vitamina B6) está implicado em funções correspondentes ao sistema pré-endócrino, neurológico e imunológico. Uma deficiência em cianocobalamina e fosfato de piridoxal pode afetar as reações de metilação e aumentar a resposta inflamatória (Mikkelsen *et al.*, 2017). A SAMe como referido anteriormente é um importante agente de metilação, essencial ao equilíbrio de diversos sistemas fisiológicos, entre os quais a síntese e o metabolismo de neurotransmissores (Galizia *et al.*, 2016; Sarris, 2017).

6.2.1 Avaliação da eficácia

No conjunto de estudos analisados por Schefft *et al.* 2017 e apresentados na tabela 2 as doses testadas variaram entre 0,5 mg – 30 mg por dia, observando-se eficácia dentro deste intervalo. Dos seis ensaios apresentados, três são duplo cego, randomizados e

controlados por placebo (Coppen, 2000; Resler, 2008; Bedson, 2014). O ensaio de Basoglu (2009) é randomizado e aberto. O de Venkatasubramanian (2013) é dosagem cega, aberto e randomizado. E o de Alpert (2002) é um ensaio aberto. Os antidepressivos maioritariamente utilizados foram ISRS e a administração do suplemento de ácido fólico iniciou-se simultaneamente à terapêutica farmacológica na maior parte dos ensaios. Venkatasubramanian (2013) obteve melhores resultados para a dose de ácido fólico mais elevada, 5mg/dia, do que para a dose mais baixa, 1,5 mg/dia, apesar de ambas apresentarem resultados significativos na regressão dos sintomas depressivos. Para a dose mais elevada obteve-se uma taxa de remissão de 36,8% e para a dose mais baixa de 8,7% (Schefft *et al.*, 2017).

Tabela 2 – Ensaio relativos ao efeito do ácido fólico como adjuvante no tratamento da depressão, adaptada de Schefft *et al.*, 2017

Autores	Dose diária	Comparador	Design	Duração (semanas)	Nº part.	Classe AD	Regime	Resultado
Bedson, 2014	5 mg	Placebo	DB; RCT	12	475	70% ISRS 30% outros	AC/AU	ns
Venka., 2013	1,5 vs 5 mg	-	DSB; OL; RA	6	42	ISRS	AC	+
Basoglu, 2009	2,5 mg	Escitalopram	RA; OL	6	42	ISRS	AC	ns
Resler, 2008	10 mg	Placebo	DB; RCT	6	27	ISRS	AC	+
Alpert, 2002	30 mg	--	OL	8	22	Fluox. Venlaf.	AU	+
Coppen, 2000	0,5 mg	Placebo	DB; RCT	10	127	ISRS	AC	+* *Apenas para mulheres

DB – duplo cego; RCT – Randomizado e controlado por placebo; DSB – dosagem cega; OL – ensaio aberto; RA – randomizado; ISRS – inibidores seletivos da recaptção da serotonina; AC – regime farmacológico e a suplementação iniciados simultaneamente; AU – suplementação instituída após regime farmacológico; + redução estatística significativa dos sintomas depressivos quando comparado com o grupo controlo; ns – resultados não demonstraram ser significativos quando comparados com o grupo controlo; AD – antidepressivo; ISRS – inibidores seletivos da recaptção da serotonina; Fluox. – Fluoxetina; Venlaf. – Venlafaxina; Nº part. – número de participantes.

No ensaio de Resler (2008) os resultados obtidos na escala de Hamilton (escala numérica que avalia a gravidade dos sintomas depressivos) foram significativamente menores em doentes que receberam o tratamento com fluoxetina e ácido fólico, quando comparados com o grupo fluoxetina e placebo, obtendo-se uma diminuição de -0,72 (-1,5; 0,06) na referida escala (Resler *et al.*, 2008; Schefft *et al.*, 2017). Para a menor dose (0,5 mg/dia de ácido fólico) os resultados apenas foram significativos para indivíduos do sexo feminino

(Schefft *et al.*, 2017). Sendo os ensaios de Resler (2008) e Coppen (2000) bastante credíveis comparativamente ao de Venkasubramanian (2013) devido ao *design* dos primeiros ser duplo cego, randomizados e controlados por placebo.

Alpert (2002), testou 30 mg de ácido fólico concomitantemente com a fluoxetina ou a venlafaxina, num ensaio aberto num período de 8 semanas. Obtendo uma percentagem de resposta de 28% e uma taxa de remissão após a introdução do ácido fólico de 18% (Schefft *et al.*, 2017).

A tabela 3 representa estudos realizados para o metilfolato. O estudo mais recente realizado por Papakostas *et al.*, foi dividido em dois ensaios (I e II) durante 60 dias cada, diferindo na dose e no esquema posológico instituído. Em ambos os ensaios foram feitos três subgrupos (1,2 e 3) e cada um iniciou um tratamento com metilfolato ou placebo em períodos de 30 dias. Os ensaios I e II diferem na dose de metilfolato administrada e na posologia adotada. O suplemento foi administrado após o início da terapêutica farmacológica e os antidepressivos utilizados foram os ISRS. O primeiro ensaio não mostrou eficácia para o metilfolato enquanto o segundo ensaio demonstrou, este facto pode dever-se ao regime posológico adotado, o que pode significar que para um melhor efeito terapêutico devemos iniciar preferencialmente com uma dose mais elevada em vez de optar por uma dose mais baixa e depois aumentar a dose.

Tabela 3 – Ensaios relativos à influência do metilfolato como adjuvante no tratamento da depressão, adaptada de Schefft *et al.*, 2017

Autores	Sub grupo	Dose	Design	Duração	Nº part.	AD	Regime	Resultados
Papakostas, 2012			DB; RCT; MT	60 dias		ISRS	AU	
Ensaio I	1	7,5 mg ME		30	148			
		15 mg ME		30				
	2	Placebo		30				ns
		7,5 mg ME		30				
	3	placebo		30				
Ensaio II	1	15 mg ME		30	75			
		15 mg ME		30				+
	2	Placebo		30				
		15 mg ME		30				
	3	placebo		30				

DB – Duplo cego; RCT – Randomizado e controlado por placebo; MT - Multicentro; OP – Ensaio aberto; ISRS – inibidores seletivos da recaptção da serotonina; AU – suplementação instituída após regime farmacológico; + redução estatística significativa dos sintomas depressivos quando comparado com o grupo controlo; ns – resultados não demonstraram ser significativos quando comparados com o grupo controlo; AD – antidepressivo; ME – metilfolato; Nº part. – número de participantes.

Syed *et al.* demonstrou a eficácia da cianocobalamina como adjuvante de uma terapêutica farmacológica no tratamento da depressão, através de um ensaio aberto, randomizado e cego, ao longo de seis semanas. Os antidepressivos utilizados foram os tricíclicos e ISRS, mostrando que a classe do antidepressivo não é um fator preponderante para se obter redução dos sintomas depressivos (Tabela 4).

Tabela 4 – Ensaio relativo à influência da cianocobalamina (vitamina B12) como adjuvante no tratamento da depressão, adaptada de Sarris *et al.*, 2016

Autores	Dose diária	Comparador	Design	Duração	Nº part.	Classe AD	Regime	Resultado
Syed, 2013	1000 µg i.m	antidepressivo	OL; RA; SB	6 semanas	73	ISRS Tricíclicos	--	+

SB – cego; OL – ensaio aberto; RA – randomizado; ISRS – inibidores seletivos da recaptação da serotonina; + redução estatística significativa dos sintomas depressivos quando comparado com o grupo controle; AD – antidepressivo; Nº part. – número de participantes.

O ácido fólico (vitamina B9), cianocobalamina (vitamina B12) e piridoxina (vitamina B6) não demonstraram ser eficazes como adjuvantes de um regime antidepressivo com citalopram 20-40 mg/dia ao longo de 52 semanas, num estudo duplo cego, randomizado e controlado por placebo (Tabela 5). No entanto, o risco de recidiva subsequente no grupo que apresentou remissão dos sintomas na semana 12 foi menor no grupo tratado com o referido conjunto de compostos comparativamente ao placebo (Almeida *et al.*, 2014).

Tabela 5 – Ensaio relativo à influência do ácido fólico (vitamina B9), cianocobalamina (vitamina B12) e piridoxina (vitamina B6) como adjuvantes no tratamento da depressão, adaptada de Schefft *et al.*, 2017

Autores	Dose diária	Comparador	Design	Duração	Nº part.	AD	Regime	Resultado
Almeida, 2014	2 mg FA + 0,5 mg B12 + 25 mg B6	Placebo	DB; RCT	52 semanas	153	Citalopram 20-40 mg/dia	AC	Ns

DB – Duplo cego; RCT – Randomizado e controlado por placebo; AC – regime farmacológico e a suplementação iniciados simultaneamente; ns – resultados não demonstraram ser significativos quando comparados com o grupo controle; AD – antidepressivo; FA – ácido fólico; B12 – vitamina B12; B6 – vitamina B6; Nº part. – número de participantes.

Como referido anteriormente, o SAME é um dos intervenientes no ciclo de metilação que pode ser utilizado como adjuvante no tratamento da depressão.

Na tabela 6 estão descritos vários ensaios relativos à influência do SAME como adjuvante na resposta à depressão em doentes resistentes ao tratamento farmacológico.

Papakostas (2010), é o ensaio realizado com maior nível de evidência e *design* mais credível (duplo cego, randomizado e controlado por placebo), observando-se uma maior resposta ao tratamento e remissão nos grupos tratados simultaneamente com SAME e antidepressivos (46% e 36%, respetivamente) relativamente ao placebo associado a antidepressivos (17% e 12 %) (Papakostas *et al.*, 2010; Schefft *et al.*, 2017).

Tabela 6 – Ensaio relativos à influência da S-adenosil-L-metionina como adjuvante no tratamento da depressão, adaptada de Schefft *et al.*, 2017

Autores	Dose diária	Comparador	Design	Duração	Nº part.	Classe AD	Regime	Resultado
Bambling, 2015	1600 mg vs. 800 mg	--	DSB; OL; RA	15 semanas	36	ISRS	--	+
De Berardis, 2013	800 mg	--	OL; SB	8 semanas	25	várias	AU	+
Papakostas, 2010	1600 mg	Placebo	DB; RCT	6 semanas	73	ISRS ISRNA	AU	+
Alpert, 2004	1600 mg	--	OL	6 semanas	30	ISRS	AU	+

DB – Duplo cego; RCT – Randomizado controlado por placebo; DSB – Dosagem cega; OL – Ensaio aberto; RA – randomizado; SB – cego; ISRS – inibidores seletivos da recaptção da serotonina; ISRNA – inibidores seletivos da recaptção da serotonina e norepinefrina; AU – suplementação instituída após regime farmacológico; + redução estatística significativa dos sintomas depressivos quando comparado com o grupo controlo; AD – Antidepressivo; Nº part. – número de participantes.

Também no ensaio de Alpert (2004) foi possível verificar uma maior eficácia após a introdução do SAME no regime terapêutico, obtendo-se uma maior taxa de resposta (50%) e maior taxa de remissão (43%), no entanto, observaram-se alguns efeitos adversos como dores de cabeça e sintomas gastrointestinais (Alpert *et al.*, 2004). Berardis (2013) obteve igualmente resultados positivos relativamente à eficácia do SAME, (61% de redução dos resultados base segundo a escala de Hamilton), observando-se alguns efeitos adversos como falta de apetite e náuseas (Berardis *et al.*, 2013). Por último, o estudo mais recente realizado por Bambling (2015) demonstrou uma redução significativa dos sintomas da linha de base, no entanto, não foram observadas diferenças entre as doses de 1600 mg e 800 mg por dia na redução dos sintomas da depressão.

6.2.2 Reações adversas, interações

Os mecanismos que envolvem o ácido fólico (vitamina B9), o metilfolato, a cianocobalamina (vitamina B12) e a piridoxina (vitamina B6) como adjuvantes dos antidepressivos dizem respeito ao seu envolvimento no ciclo de metilação e consequentemente na síntese de S-adenosil-L-metionina (SAME) que além de demonstrar efeito antidepressivo por si só, é também um importante dador de grupos metilo e aumenta os níveis de tetrahydrobiopterina essencial na produção de neurotransmissores como a serotonina e a dopamina a partir dos seus aminoácidos correspondentes (Venkatasubramanian, R., Kumar, C. N., Pandey, R. S., 2014).

A vitamina B12 desempenha ainda um importante papel na regulação do sistema imunológico uma vez que sua deficiência provoca um aumento de TNF- α , que está ligado ao comportamento depressivo, sendo que os anti-TNF- α demonstraram reverter os sintomas depressivos diminuindo as alterações comportamentais e neuroquímicas no mesmo grupo de estudo. A vitamina B6 regula o Nf-kB nas células e a concentração de homocisteína que quando elevada é tóxica para o sistema nervoso central e pode desencadear o processo depressivo (mecanismo nas páginas 34 e 35) (Mikkelsen, *et al.*, 2017). Assim, o ácido fólico, a cianocobalamina, a piridoxina e o SAME estão interligados e o desequilíbrio de um leva ao desequilíbrio de todos e à falha no ciclo de metilação.

Sempre que se aconselhar uma suplementação de ácido fólico deve avaliar-se potenciais interações que podem ocorrer, entre as quais, o uso concomitante com ácido acetilsalicílico, pois este pode diminuir os níveis séricos de ácido fólico. O ibuprofeno e o naproxeno podem inibir as enzimas dependentes do ácido fólico. Existe ainda alguma evidência de que suplementos de ácido fólico possam reduzir a eficácia do metotrexato no tratamento da anemia linfoblástica aguda, podendo inibir a ação do mesmo noutras patologias oncológicas. No entanto, em doentes tratados com metotrexato em baixas doses, em patologias como a artrite reumatoide ou psoríase o ácido fólico pode reduzir a incidência de efeitos adversos, sem reduzir a eficácia. Em caso de gravidez a suplementação com ácido fólico deve ser da exclusiva responsabilidade médica (Rogovik, 2010).

A cianocobalamina pode causar diarreia, trombose periférica, comichão e urticária e não deve ser utilizada concomitantemente com antirretrovirais como a zidovudina, pois os níveis sanguíneos de cianocobalamina são diminuídos na sua presença, podendo ocorrer toxicidade hematológica (Rogovik *et al.*, 2010).

A piridoxina pode reduzir as concentrações plasmáticas de fenobarbital, fenitoína e levodopa, possivelmente, por aumentar o seu metabolismo (Rogovik *et al.*, 2010).

As doses diárias de SAME podem variar entre 200 mg – 1600 mg, sendo recomendado iniciar-se com uma dose baixa e aumentar gradualmente conforme seja necessário. Quando administrado por via oral a SAME apresenta um tempo de semi-vida curto, sofrendo um marcado efeito de primeira passagem. Mesmo assim, as 1600 mg/dia administradas oralmente apresentam uma significativa biodisponibilidade e ausência de toxicidade. Devido ao facto deste composto apresentar melhor absorção na ausência de alimentos, deve ser administrado 30 a 60 minutos antes das refeições ou duas horas após as refeições. Pode ainda ser administrado por via intramuscular ou intravenosa. No que diz respeito aos efeitos adversos, pode induzir mania, apresentando ainda uma possibilidade de causar hiper-homocisteinémia que a longo prazo pode levar a sobrecarga renal e cardíaca (Galizia *et al.*, 2016). A SAME é bem tolerada em doentes geriátricos conforme indicado em alguns ensaios abertos. Uma revisão sistemática e meta-análise mostraram que a SAME juntamente com o ácido ursodesoxicólico reduz as taxas de cesariana, parto prematuro e asfixia fetal (Sharma *et al.*, 2017).

6.3 Ácido linolénico (ómega-3) e Ácido linoleico (ómega-6)

O ácido linolénico (ALA) e o ácido linoleico (LA) são ácidos gordos essenciais, pelo facto de não serem naturalmente sintetizados pelo organismo sendo componentes indispensáveis na nossa alimentação, distinguindo-se um do outro por pequenas diferenças estruturais (Husted e Bouzinova, 2016).

O LA e o ALA são os precursores dos ácidos gordos polinsaturados como o ácido araquidónico (AA), EPA (ácido eicosapentaenóico) e DHA (ácido docosahexaenóico), respetivamente. As reações são catalisadas pelas mesmas enzimas, as desidrogenases e elongases, apesar das primeiras terem maior afinidade para os derivados dos ácidos gordos ómega-3. O facto de partilharem as mesmas enzimas leva a uma competição entre o LA e o ALA no processo de conversão dos seus produtos (Husted e Bouzinova, 2016).

A partir do EPA, AA e ácido-homo-gama-linolénico formam-se os eicosanoides que se distinguem por serem moléculas de sinalização muito potentes e de semi-vida curta. Atuam como mediadores e reguladores da inflamação, sendo que os eicosanoides derivados do AA exercem funções pró-inflamatórias e pró-trombóticas contrariamente os derivados do EPA apresentam funções anti-inflamatórias e anti-trombóticas. No momento da formação dos eicosanoides ocorre uma competição entre o EPA e o AA pelo local ativo das enzimas cicloxigenase e lipoxigenase. As três principais classes de eicosanoides são os leucotrienos, tromboxano e as prostaglandinas (Husted e Bouzinova, 2016).

Devido ao seu papel anti-inflamatório, pretende-se avaliar a eficácia dos ácidos LA, ALA e seus derivados como adjuvantes do tratamento farmacológico na depressão.

No ensaio que permite comparar o EPA com o DHA (Tabela 7) como tratamentos complementares da depressão, foi demonstrada maior eficácia de 1g/dia de EPA em relação a 1 g/dia de DHA ou placebo (Schefft *et al.*, 2017; Mozaffari-Khosravi *et al.*, 2013).

Relativamente à administração conjunta de EPA e DHA (Tabela 7), o *design* dos ensaios foi o mesmo, duplo cego, randomizado e controlado por placebo, sendo este o mais confiável e com maior nível de evidência. Dos três ensaios, dois demonstraram a eficácia da suplementação conjunta de EPA e DHA como adjuvantes no tratamento da depressão, independentemente do início da mesma ter sido simultâneo ao regime farmacológico ou posterior ao mesmo.

Para o estudo de Bot *et al.*, não foi demonstrada eficácia do etil-EPA (derivado do EPA) relativamente ao placebo ao longo do tempo, não havendo correlação entre a gravidade da depressão no início e no fim do estudo. Foram verificados alguns efeitos adversos como náuseas, diarreia e erupções cutâneas (Bot *et al.*, 2010).

Os restantes ensaios foram concordantes a favor do etil-EPA como adjuvante no tratamento da depressão. No ensaio de Peet (2002) observou-se uma redução significativa dos sintomas depressivos para o grupo que foi suplementado com 1g de etil-EPA em comparação com os grupos suplementados com 2 g e 4 g para os quais não se verificou o mesmo resultado (Peet, M., Horrobin, DF., 2002). Jazayeri (2008) observou melhores resultados relativamente aos sintomas depressivos em doentes que fizeram terapêutica concomitante com fluoxetina e 1g de etil-EPA em comparação com aqueles que usaram a fluoxetina ou o etil-EPA em monoterapia (Jazayeri *et al.*, 2008).

Tabela 7 – Ensaios relativos à influência do EPA e do DHA, EPA+DHA e etil-EPA como adjuvantes no tratamento da depressão, adaptada de Schefft *et al.*, 2017

Autores	Sup	Dose diária	Comp.	Design	Duração	Nº part.	Classe AD	Regime	Result.
Mozaffari-Khosravi, 2013	EPA e do DHA	1g EPA/ 1g DHA	Placebo	DB; RCT	12 semanas	81	vários	AU	+
Gertsik, 2012	EPA + DHA	1,8 g EPA + 0,4 g DHA	Placebo	DB; RCT	8 semanas	42	ISRS	AC	+
Carney, 2009	EPA + DHA	0,93 g EPA + 0,75 DHA	Placebo	DB; RCT	10 semanas	122	ISRS	AC	ns
Su, 2003	EPA + DHA	4,4 g EPA + 2,2 g DHA	Placebo	DB; RCT	8 semanas	28	vários	AU	+
Bot, 2010	Etil-EPA	1 g E-EPA 1 g placebo	Placebo	DB; RCT	12 semanas	25	vários	AU	ns
Jazayeri, 2008	Etil-EPA	1g EPA + Fluoxetina vs. 1g EPA monoterapia vs. fluoxetina	--	DB; RCT; DD	8 semanas	60	ISRS	AC	+
Peet, 2002	Etil-EPA	1g vs. 2g vs. 4g	Placebo	DB; RCT	12 semanas	70	vários	--	+
Nemets, 2002	Etil-EPA	2 g	Placebo	DB; RCT	4 semanas	20	vários	AU	+

EPA – ácido eicosapentnóico; DHA – ácido docosahexaenóico; DB – duplo cego; RCT – Randomizado controlado por placebo; DD – Dupla simulação; ISRS – inibidores seletivos da recaptção da serotonina; AC – regime farmacológico e a suplementação iniciados simultaneamente; AU – suplementação instituída após regime farmacológico; + redução estatística significativa dos sintomas depressivos quando comparado com o grupo controlo; ns – resultados não demonstraram ser significativos quando comparados com o grupo controlo; AD – antidepressivo; Sup – suplementos; Result. – Resultados; Comp. – comparador; Nº part. – número de participantes.

Tendo em conta os ensaios realizados pelos diversos autores podemos considerar a eficácia dos ácidos gordos ómega-3 e 6 e seus derivados como adjuvantes no tratamento de depressão. Vários estudos indicaram uma associação entre a depressão e a produção excessiva de agentes pró-inflamatórios como o IL-6 e o TNF- α . Neste sentido o DHA e EPA podem ser benéficos uma vez que estão envolvidos na regulação de genes de proteínas pró-inflamatórias e foi demonstrado que diminuem a produção de IL-6 e TNF- α e aumentam a produção de IL-10, quando os macrófagos estão expostos aos lipopolissacarídeos, sendo também demonstrada a sua eficácia na redução da adesão de leucócitos endoteliais. Um estudo feito por Suarez *et al.*, encontrou uma relação positiva entre a produção de citocinas pró-inflamatórias e a gravidade dos sintomas depressivos, suportando o papel da inflamação no desenvolvimento desta patologia (Husted e Bouzinova, 2016). Os ácidos linoleico e linolénico apresentam ainda atividade a nível do sistema nervoso central atuando como segundos mensageiros através da ativação da proteína cinase C que fosforila uma ampla gama de proteínas de transdução de sinal (Husted e Bouzinova, 2016). Os ácidos gordos polinsaturados desempenham também importantes funções estruturais, na bicamada lipídica da membrana celular, devido à incorporação de fosfolípidos. Os fosfolípidos representam 60% dos lípidos da membrana dos neurónios, sendo que a membrana sináptica contém uma elevada quantidade, ácido docosahexaenóico (DHA) (32%-40%). A ocorrência de distúrbios na composição dos ácidos gordos polinsaturados interfere com a permeabilidade e fluidez membranar, que afeta a conformação estrutural de proteínas com importantes funções de recetores, transportadores e enzimas, podendo conseqüentemente desenvolver-se um processo depressivo. Mas para que estas funções positivas a nível do sistema nervoso central e depressão sejam verificadas é importante ter em conta a relação entre as proporções de ómega-6 e ómega-3, que devem ser respetivamente de 2:1, pois quando esta razão não se verifica são desencadeados mecanismos pró-inflamatórios prejudiciais ao bom funcionamento cerebral passando de um efeito protetor para indutor da depressão (Husted e Bouzinova, 2016; Lei, Vacy e Boon, 2016). Um aumento da relação entre os dois compostos que associado ao aumento do AA em comparação com o EPA/DHA vai ter um efeito direto na diminuição da fluidez da membrana que aliada à alteração da expressão genética leva a uma diminuição da ligação da serotonina ao seu recetor e a alterações no sistema dopaminérgico. Ocorre ainda um aumento da produção de eicosanoides pró-inflamatórios, e a alteração da expressão génica vai induzir também um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias que para além de iniciarem uma reação inflamatória, levam a uma hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e aumento da

produção do cortisol, que pode estar envolvido nos processos que desencadeiam a depressão (Husted e Bouzinova, 2016).

A *Food and Drug Administration* considera que as doses diárias seguras para o ómega-3 podem ir até 3 gramas por dia, mas a Autoridade Europeia de Segurança dos Alimentos, considera valores mais elevados, até 5 gramas por dia. Assim a *American Psychiatric Association* definiu o valor consensual de 1 grama por dia de EPA+DHA para doentes com transtorno depressivo *major* (Messamore et al., 2017).

De entre os efeitos adversos mais comuns inerentes à suplementação com ómega-3, são de destacar, distúrbios gastrointestinais, como náuseas, diarreia e refluxo gastroesofágico. De forma a minimizar os efeitos adversos atrás salientados deve recomendar-se que a toma do suplemento seja efetuada às refeições (Messamore et al., 2017).

No que diz respeito à segurança dos ácidos gordos estes foram associados pontualmente a aumento do tempo de hemorragia em indivíduos que tomavam anticoagulantes, no entanto, ensaios clínicos controlados demonstraram que a suplementação de EPA+DHA associado ou não ao ácido acetilsalicílico não interfere significativamente com o aumento do tempo de hemorragia. Existem também evidências de que o ómega-3 aumenta os níveis de colesterol, mas apenas para dosagens combinadas de EPA+DHA e superiores a 2 gramas por dia (Messamore et al., 2017; Sarris et al., 2016).

Devido à ausência de dados de segurança relativamente à administração de suplementos alimentares contendo ácido linoleico e ácido linolénico e à estreita relação da razão entre estes dois compostos o seu uso deve ser evitado em grupos de risco como crianças, grávidas e idosos.

6.4 Triptofano

O triptofano é um aminoácido essencial com uma estrutura de anel indol, obtido através de fontes alimentares. No plasma encontra-se maioritariamente ligado à albumina (50-85%), sendo esta uma ligação instável e por isso facilmente quebrada. O triptofano compete com outros aminoácidos para passar a barreira hematoencefálica (BHE), é o grau desta competição que define a disponibilidade do mesmo no cérebro. Cerca de 1-5% do triptofano disponível é metabolizado em serotonina, esta síntese ocorre maioritariamente no intestino, no entanto, 10-20% do triptofano passa a BHE levando à síntese de serotonina no sistema nervoso central (Jeon e Kim, 2017).

As classes de antidepressivos mais utilizadas dizem respeito aos inibidores da recaptação da serotonina (IRS), ISRS e IRSNA, portanto, vários autores propõem a hipótese de, aliada à terapêutica antidepressiva, associar um suplemento de triptofano de forma a tentar aumentar ainda mais os níveis cerebrais de serotonina (Jacobsen *et al.*, 2017).

No estudo de Levitan *et al.*, o triptofano não demonstrou eficácia relativamente ao placebo como adjuvante no tratamento da depressão. Mas o L-5-hidroxitriptofano (L-5-HTP) (precursor ativo da serotonina obtido a partir do triptofano), simultaneamente com antidepressivos tricíclicos, mostrou eficácia como adjuvante no tratamento da depressão. Ambos os ensaios têm um *design* fidedigno (duplo cego, randomizados e controlados por placebo), diferindo na classe de antidepressivos utilizada, que no caso do L-5-HTP são tricíclicos, e no caso do triptofano são usados ISRS (Tabela 8).

Tabela 8 – Ensaio relativos à influência do triptofano e do L-5-HTP como adjuvantes no tratamento da depressão, adaptada de Schefft *et al.*, 2017

Autores	Sup.	Dose diária	Comparador	Design	Duração	Nº part.	Classe AD	Resultado
Levitan, 2000	Triptofano	4 g	placebo	DB; RCT	8 semanas	39	Fluoxetina	ns
Nardini, 1983	L-5-HTP	300 mg	placebo	DB; RCT	4 semanas	26	Clomipramina 50 mg/dia	+

DB – Duplo cego; RCT – Randomizado controlado por placebo; + redução estatística significativa dos sintomas depressivos quando comparado com o grupo controlo; ns – resultados não demonstraram ser significativos quando comparados com o grupo controlo; AD – antidepressivo; Sup – suplementos; Result. – Resultados; Comp. – comparador; Nº part. – número de participantes.

O triptofano é um aminoácido importante na produção de serotonina. Esta reação é catalisada numa primeira fase pela enzima triptofano hidroxilase que converte o triptofano em 5-HTP (precursor ativo da serotonina), em seguida, este composto converte-se em serotonina pela ação da triptofano carboxilase, no neurónio serotoninérgico. Posteriormente a serotonina fica armazenada em vesículas sinápticas onde está protegida da degradação a 5-hidroxiindolacético pela enzima monoamina oxidase. A serotonina libertada na sinapse, atua através de recetores pré e pós-sinápticos para produzir alterações celulares que levam à resposta funcional. A sua ação termina por recaptação neuronal ou através da oxidação pela monoamina oxidase (Duan *et al.*, 2018).

Quando estamos perante uma situação patológica não tratada há uma diminuição considerável da concentração de serotonina extracelular (5-HT_{Ext}), havendo, consequentemente, um decréscimo da mesma na fenda sináptica. Isto ocorre porque ela retorna ao terminal pré-sináptico, por recaptação, levando ao desenvolvimento de sintomas

depressivos. É aqui que atuam os IRS que vão ligar-se aos recetores pré-sinápticos impedindo a ligação do neurotransmissor e aumentando a sua concentração na fenda sináptica (Figura 3) (Jacobson *et al.*, 2017; Duan *et al.*, 2018).

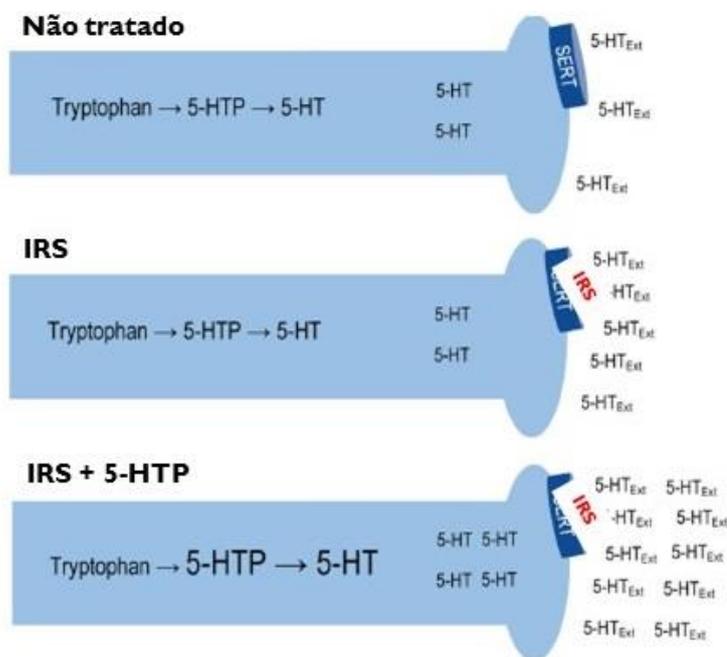


Figura 3 – Metabolismo do triptofano e serotonina no cérebro, adaptado de Jacobsen *et al.*, 2017.

5-HTP – 5-hidroxitriptofano; 5-HT – serotonina; IRS – inibidor da recaptação da serotonina; 5-HT_{Ext} – serotonina extracelular; SERT – recetor da serotonina no neurônio serotonérgico.

Muitos autores sugerem que a administração simultânea de IRS e triptofano através da dieta ou suplementação (5-HTP), pode ser uma associação sinergicamente positiva na resposta à depressão. Pois o triptofano em concentrações mais elevadas vai converter-se numa percentagem equivalente de serotonina (5-HT) que juntamente com o aumento deste neurotransmissor conseguido pelo IRS, vão conseguir aumentar consideravelmente o 5-HT_{Ext}, conseguindo melhorias significativas nos sintomas depressivos (Jacobson *et al.*, 2017; Duan *et al.*, 2018).

Com base em dados experimentais com animais os investigadores projetaram a dose diária entre 500-2000 mg como segura (Jacobson *et al.*, 2017). No entanto, é importante salientar o facto do excesso de triptofano quando utilizado juntamente com outros agentes serotonérgicos, como IRS ou inibidores da monoamina oxidase, pode levar a um estado tóxico, provocado pelo excesso de serotonina (síndrome serotonérgica) (Sarris *et al.*, 2016; Oketch-Rabah *et al.*, 2016). Quando administrado oralmente o L-triptofano pode provocar alguns efeitos adversos como sonolência, tonturas e ocasionalmente espasmos musculares. Ainda não é conhecido o potencial teratogénico do triptofano, portanto, o seu

uso não é recomendado na gravidez. Alguns estudos realizados com o 5-HTP em crianças com distúrbios de sono e depressão, não demonstraram efeitos colaterais, por isso concluíram que o mesmo pode ser usado em crianças com essas patologias. Na população geriátrica o uso de suplementos de triptofano deve ser evitado, porque a possibilidade de interação com medicamentos prescritos devido a esta faixa etária ser polimedicada é elevado (Oketch-Rabah *et al.*, 2016).

6.5 Zinco

O zinco é um metal bivalente essencial em diversos processos biológicos. Contribui para o correto funcionamento de mais de 2000 enzimas como a anidrase carbónica, álcool desidrogenase, fosfatase alcalina, fosfolipase C, entre outras, desempenhando um importante papel em diversos mecanismos celulares incluindo a divisão celular, síntese de DNA, cicatrização, imunidade e cognição. Influencia ainda a transdução de sinal, inibindo vários fatores de transdução como o NF-kB (implicado na indução da resposta imune inata e adaptativa) e tem ainda um papel muito importante na indução da apoptose de células malignas (Portbury e Adlard, 2017; Tyszka-Czochara *et al.*, 2014).

A concentração de zinco a nível cerebral (150 $\mu\text{mol/L}$) é cerca de dez vezes superior ao zinco sérico. No sistema nervoso central o zinco desempenha funções estruturais em mais de 70% das proteínas, contribuindo para o correto desempenho de inúmeros fatores de transcrição e enzimas tendo ainda um papel de mensageiro secundário em diversas reações. Considerando a globalidade do cérebro, o nível de zinco mais elevado encontra-se na zona do hipocampo, amígdala e cerebelo, compartimentos cerebrais responsáveis pela memória, aprendizagem, cognição e regulação do humor. Cerca de 90% do zinco cerebral está fortemente ligado às proteínas e os 10% restantes estão na forma de iões “livres”, armazenados em vesículas glutamatérgicas (Portbury e Adlard, 2017; Tyszka-Czochara *et al.*, 2014).

Para o zinco são analisados dois ensaios com resultados opostos, o de Siwek *et al.* que apesar de não ter provado a eficácia deste composto, demonstrou um efeito significativo relativamente ao placebo, num subgrupo que não tinha respondido ao tratamento farmacológico. O único fator diferenciador dos dois estudos é a classe de antidepressivos utilizada que no estudo de Siwek *et al.* 2009 são os tricíclicos e no de Ranjbar *et al.* 2013 são os ISRS. Estes resultados podem significar que o zinco apresenta maior eficácia quando administrado simultaneamente com esta classe de antidepressivos (Tabela 9).

Tabela 9 – Ensaio relativo à influência do zinco como adjuvante no tratamento da depressão, adaptada de Schefft et al., 2017

Autores	Dose diária	Comparador	Design	Duração	Nº part.	Classe AD	Regime	Resultado
Ranjbar, 2013	25 mg	placebo	DB; RCT	12 semanas	44	ISRS	AU	+
Siwek, 2009	25 mg	placebo	DB; RCT	12 semanas	60	Tricíclicos	AC	ns

DB – Duplo cego; RCT – Randomizado controlado por placebo; ISRS – inibidores seletivos da recaptção da serotonina; AC – regime farmacológico e a suplementação iniciados simultaneamente; AU – suplementação instituída após regime farmacológico; + redução estatística significativa dos sintomas depressivos quando comparado com o grupo controlo; ns – resultados não demonstraram ser significativos quando comparados com o grupo controlo; AD – antidepressivo; Nº part. – número de participantes.

O processo inflamatório excessivo é observado na maior parte dos doentes através de um aumento dos mediadores da inflamação como o (IL-1; IL-2; IL-6; TNF- α). Quando há uma deficiência em zinco, geralmente ocorre uma desregulação do sistema imunitário levando a uma inadequada resposta das células imunológicas e dos linfócitos T auxiliares. Foi também sugerido por alguns autores que o *stress* oxidativo está implicado como um dos mecanismos causadores da depressão, devido à interferência deste com o processo de neurogénese. O zinco pode interferir revertendo estes processos a nível molecular devido à sua ação anti-inflamatória e antioxidante. Uma outra função do zinco é a sua capacidade de regulação do recetor ionotrópico ativado pelo ácido glutâmico (NMDA), principal recetor do sistema glutamatérgico envolvido nos processos de neurotransmissão. Este efeito foi demonstrado através de estudos com roedores onde se observou que a administração de zinco pode reduzir o número de complexos dos recetores NMDA. Existem ainda estudos que examinaram o papel do zinco tendo em conta a hipótese monoaminérgica, onde o principal foco são os sistemas serotoninérgico, noradrenérgico e dopaminérgico, importantes no controlo de processos depressivos (Petrilli et al., 2017).

Níveis elevados de zinco extracelular (300 μ M) e intracelular (400 μ M), estão descritos como sendo tóxicos para os neurónios. Ensaio realizado com neurónios corticais demonstraram que em elevadas concentrações de zinco diminuem a síntese de ATP através da inibição de enzimas da via glicolítica, afetando a sobrevivência das células. Elevadas doses de zinco, acima 0,25 mg/dia podem ainda levar a uma deficiência em cobre (Portbury e Adlard, 2017; Rechenberg e Humphries, 2013; Tyszka-Czochara et al., 2014).

Devido à ausência de dados de segurança para crianças, grávidas e idosos, não é recomendada a utilização deste composto nestes grupos.

6. Conclusão

Apesar de já existirem alguns estudos acerca dos nutracêuticos como adjuvantes no tratamento da depressão ainda há muito a fazer para compreender o potencial destes produtos, sendo importante esclarecer melhor o seu mecanismo de ação na depressão, pois é algo que ainda não está perfeitamente definido.

Em relação as vitaminas do complexo B, são de realçar o metilfolato, que é um derivado ativo do ácido fólico e tem sido objeto de vários ensaios clínicos. O ácido fólico, cianocobalamina, piridoxina e SAMe, são críticos nos processos de metilação de monoaminas estando todos de alguma forma interligados. Particularmente o SAMe pode melhorar os sintomas depressivos através da metilação de catecolaminas, inibe a recaptação de neurotransmissores, inibição da recaptação da noradrenalina e aumento da atividade dopaminérgica, no entanto, a sua formação é dependente dos outros compostos. Os ácidos gordos ómega-3 e ómega-6 devido ao seu papel anti-inflamatório, nomeadamente, a relação entre DHA/EPA deve ser corretamente estabelecida de forma a não se verificarem efeitos contrários aos esperados (Sarris *et al.*, 2016). O triptofano também desempenha um papel interessante na regulação da serotonina, neurotransmissor crucial na homeostase do sistema nervoso central e controlo do humor, capaz de regular os processos depressivos, no entanto, é de salientar que devem sempre tidas em consideração possíveis associações medicamentosas que possam levar ao aumento excessivo de serotonina (síndrome serotoninérgico).

Em face dos resultados evidenciados seria interessante a aplicação destes produtos na prática clínica uma vez que os efeitos adversos são leves, mas para isso acontecer é necessário o estabelecimento de diretrizes de forma a contrabalançar a razão benefício-risco e também o estabelecimento de uma legislação própria, destacando as ações terapêuticas dos produtos e com políticas de qualidade bem definidas (Sarris *et al.*, 2016).

É de salientar, no entanto, que estes produtos não substituem o regime alimentar normal, nem a terapêutica farmacológica indicada para cada caso, apenas atuam como adjuvantes aumentando ou acelerando a resposta aos antidepressivos.

Como farmacêuticos estamos expostos no dia-a-dia a uma imensa variedade de “suplementos alimentares”, que nos são constantemente solicitados. Desta forma, é nosso dever enquanto profissionais o estudo contínuo destes produtos de forma a poder dar o melhor aconselhamento possível ao doente deprimido, estudar cada caso individualmente tendo sempre especial atenção com grupos de risco como crianças, devido à imaturidade do seu sistema imunitário, grávidas tendo em conta a sua fragilidade e os riscos que pode trazer

para o feto e também os idosos que na sua maioria são polimedicados, não esquecendo os doentes em situações de risco (ex: doentes oncológicos), disponibilizando-nos sempre no auxílio de qualquer dúvida.

Referências Bibliográficas

ALMEIDA, OSVALDO, P., FORD, ANDREW, H., HIRANI, V., VANBCKXMEER, FRANK, M., MACCAUL, K., FLICKER, L. – **B vitamins to enhance treatment response to antidepressants in middle-aged and older adults: results from B-VITAGE randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** The British Journal of Psychiatry (2014) 205, 450-457.

ARAÚJO, J.R., MARTEL F., BORGES N., ARAÚJO J.M., KEATING, E. – **Folates and aging: Role in mild cognitive impairment, dementia and depression.** Ageing Research Reviews. 22 (2015) 9-19.

ALPERT, J.E., PAPAKOSTAS, G., MISCHOULON, D., WORTHINGTON, J.J., PETERSEN, T., MAHAL, Y., BURNS, A., BOTTIGLIERI, T., NIERENBERG, A. A., FAVA, M. – **S-adenosyl-L-methionine (SAME) as an adjunct for resistant major depressive disorder: an open-label following partial or nonresponse to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine.** Journal Clinic Psychopharmacol. (2004) 24, 661-664.

BERARDIS, D., MARINI, S., SERRONI, N., RAPINI, G., LASEVOLI, F., VALCHERA, A., SIGNORELLI, M., AGUGLIA, E., PERNA, G., SALONE, A., DILORIO, G., MARTINOTTI, G., DIGIANNANTONIO, A. – **S-adenosyl-L-methionine augmentation in patients with stage treatment resistant major depressive disorder: an open-label, fixed dose, single-blind study.** Scientific World Journal. (2013) 1-5.

BOT M., POUWER F., ASSIES J., JANSEN E.H.J.M., DIAMANT M., SNOEK F.J., BEEKMAN A.T.F., JONGE P. – **Eicosapentaenoic acid as an add-on to antidepressant medication for co-morbid major depression in patients with diabetes mellitus: A randomized, double-blind placebo-controlled study.** Journal of Affective Disorders. 126:1-2 (2010) 282-286.

COSTA J.P. – **A current look at nutraceuticals – key concepts and future prospects.** Trends in Food Science & Technology. 62 (2017) 68-78.

Diário da República - **Decreto lei nº136/2003 de 23 de junho, artigo 3º** (acedido em 17 de janeiro de 2018) Disponível na internet em: https://dre.pt/web/guest/legislacao-consolidada//lc/67553791/201704022143/exportPdf/normal/1/cacheLevelPage?_LegislacaoConsolidada_WAR_drefrontofficeportlet_rp=indice

DGAV – Direção Geral de Alimentação e Veterinária – **Suplementos Alimentares** (acedido em 17 de janeiro de 2018) Disponível na internet em: <https://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?actualmenu=4010036&generico=6010165&c boui=6010165>

DUAN KM., MA JH., WANG SY., HUANG ZD., ZHOU YY., YU HY. – **The role of tryptophan metabolism in postpartum depression.** *Metabolic Brain Disease – CrossMark* (2018).

GALIZA I., OLDANI L., MACRITCHIE K., AMARI E., DOUGALL D., JONES TN., LAM RW., MASSEI GJ., YATHAM LN., YOUNG AH. – **S-adenosyl methionine (SAME) for depression in adults.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 10 (2016).

GROVS N.G., McGrath J.J., BURNE T.H.J. – **Vitamin D as a Neurosteroid Affecting the Developing and Adult Brain.** *Annual Review of Nutrition.* 34:1 (2014) 117-141.

GULATI, OM. P., OTTAWAY, P.B. – **Legislation relating to nutraceuticals in the European Union with a particular focus on botanical-sourced products.** *Toxicology.* 221 (2006) 75-87.

HUSTED K. S., BOUZINOVA E. V. – **The importance of n-6/n-3 fatty acids ratio in the major depressive disorder.** *Medicine.* 52 (2016) 139-147.

JACOBSEN J.P.R., KRYSTAL A.D., KRISHNAN K.R.R., CARON M.G. – **Adjunctive 5-hydroxytryptophan slow-release for treatment resistant depression: clinical and pre-clinical rationale.** *Trends Pharmacology Science.* 37:11 (2016) 933-944.

JAZAYAERI, S., TEHRANI-DOOST, M., KESHAVARZ, S. HOSSEINI, M., DIA-ZAYERI, A., AMINI, H., PEET, M. **Comparison of therapeutic effects of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid and fluoxetine, separately and in combination, in major depressive disorder.** *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* (2008) 192-198.

JEON, S. W., KIM, Y. K. – **Inflammation-induced depression: its pathophysiology and therapeutic implications.** *Journal of Neuroimmunology* 313 (2017) 92-98.

KALRA, EKTA, K. – **Nutraceutical – definition and introduction.** *AAPS PharmSci.* (2003) 5(3) Article 25.

KHORAMINYA N., TEHRANI-DOOST M., JAZAYERI S., HOSSEINI A., DJAZAYERI A. – **Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder.** *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* (2012) 47(3) 271-275.

LEI, E., VACY, K., BOON, W. C. – **Fatty acids and their therapeutic potential in neurological disorders.** *Neurochemistry International* 95 (2016) 75-84.

LI, G., MBUAGBAW, L., SAMAN Z., FALAVIGNA, M., ZHANG S., ADACHI, J.D., CHEG J., PAPAIOANNOU A., THABANE L. – **Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: A systematic review.** *The Journal of Endocrinology & Metabolism.* 99:3 (2014) 757-767.

MESSAMORE E., ALMEIDA D.M., JANDACEK R.J., MCNAMARA R.K. – **Polyunsaturated fatty acids and recurrent mood disorders: phenomenology, mechanisms, and clinical application.** *Progress in Lipid Research.* 66 (2017) 1-13.

MIKKELSEN K., STOJANOVSKA L., PRAKASH M., APOSTOLOPOULOS V. – **The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression.** *Maturitas.* 96 (2017) 58-71.

MOZAFFARI-KHOSRAVI, H., NABIZADE, L., YASSINI-ARDAKANI, S.M., HADI-NEUDOUSHA, H., BARZEGAR, K.M. – **The effect of two different single injections of high dose of vitamin D on improving the depression in depressed patients with vitamin D deficiency: randomized clinical trial.** *Journal Clinic Psychopharmacol.* (2013) 33, 378-385.

NICOLETTI, M. – **Nutraceutical and botanicals: overview and perspectives.** *International Journal of Food Science and Nutrition.* 63 (2012) 2-6.

OKETCH-RABAH A.H., ROE A.K., GURLEY B., GRIFFITTS J.C., GIANCASPRO G.I. – **The importance of quality specifications in safety assessments of amino acids: The cases of L-Tryptophan and L-Citrulline.** *The Journal of Nutrition* (2016) 2643S-51S.

PALTHUR, M. Prasad; PALTHUR, S. Sajala; CHITTA, Suresh Kumar – **Nutraceutical a conceptual definition.** International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical. 2:3 (2010) 19-27.

PAPAKOSTAS, G. I., MISCHOULON, D., SHYU, I., ALPERT, J.E., FAVA, M. – **S-adenosyl methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial.** A.M.J.Psychiatry (2010) 942-948.

PEET, M., HORROBIN, D.F. – **A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs.** Arch Gen Psychiatry (2002) 50(10):913-9.

PETRILLI, M.A., KRANZ, T.M., KLEINHAUS, K., JOE, P., GETZ, M., JOHNSON, P., CHAO, M.V., MALASPINA, D. – **The Emerging Role for Zinc in Depression and Psychosis.** Frontiers in Pharmacology. (2017) vol. 8 article 414.

PORBURY, S. D., ADLARD, P. A. – **Zinc Signal in Brain Disease.** International Journal of Molecular Science. 18 (2017) 2506.

RECHENBERG, K., HUMPHRIES, D. – **Nutritional Interventions in depression and perinatal depression.** Yale Journal of Biology and Medicine. 86:2 (2013) 127-137.

RESLER, G., LAVIE, R., CAMPOS, J., MATA, S., URBINA, M., GARCÍA, A., APTIZ, R., LIMA, L. – **Effect of folic acid combined with fluoxetine in patients with major depression plasma homo-cysteine and vitamin B12, and serotonin levels in lymphocytes.** Neuroimmunomodulation. (2008) 145-152.

ROGBVIK, A. L., VOHRA, S., GOLDMAN, R. D. – **Safety Considerations and Potential Interactions of Vitamins: Should Vitamins Be Considered Drugs?** The Annals of Pharmacotherapy. (2010) 311-324 vol.44.

SARRIS J., MURPHY J., MISCHOULON D., PAPAKOSTAS G.I., FAVA M., BERK M., CHEE H. – **Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses.** American Journal of Psychiatry. 173:6 (2016).

SARRIS, Jerome – **Clinical use of nutraceuticals in the adjunctive treatment of depression in mood disorders.** Australian Psychiatry. (2017) 25:4 368-372.

SCHEFFT, C., KILARSKI, L. L., BSCHOR, T., KOHLER, S. – **Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: A systematic review and meta-analyses.** European Neuropsychopharmacology. (2017) 27, 1090-1109.

SHARMA A., GERBARG P., BOTTIGLIERI T., MASSOUMI L., CARPENTER L.L., LAVVRETSKY H., MUSKIN P.R., BROWN R.P., MISCHOULON D. – **S-Adenosylmethionine (SAME) for Neuropsychiatric Disorders: A Clinician-Oriented Review of Research.** The Journal of clinical psychiatry. 78:6 (2017).

STEFANOWSKI, B.; ANTOSIK-WÓJCINSKA, A.; SWIECICKI, L. – **The effect of vitamin D3 deficiency on the severity of depressive symptoms. Overview of current research.** Psychiatria Polska. 51:3 (2017) 437-454.

TYSZKA-CZOCHARA, M., GRZYWACZ, A., GDULA-ARGASI-SKA, J., LIBROWSKI, T., WILI-SKI, B., OPOKA, W. – **The role of zinc in the pathogenesis and treatment of central nervous system (CNS) disease. Implications of zinc homeostasis for proper CNS function.** Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. 71:3 (2014) 369-377.

VENKATASUBRAMANIAN, R., KUMSR, C.N., PANDEY, S.R. – **A randomized double-blind comparison of fluoxetine augmentation by high and low dosage folic acid in patients with depressive episodes.** Journal of Affective Disorders 150 (2013) 644-648.

ZANETIDOU, S., MURRI, MARTINO, B., MALAVOLTA, N., ANZIVINO, N., BERTAKIS. K. – **Vitamin D supplements in geriatric major depression.** International Journal of Geriatric Psychiatry 26 (2011) 1209-1210.

ZHU, J., KLEIN-FEDYSHIN, M., STEVENSON, JAMES, M. – **Serotonin Transporter Gene Polymorphisms and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Tolerability: Review of Pharmacogenetic Evidence.** Pharmacotherapy (2017).