



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Rita Torres Rodrigues

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Enquadramento Regulamentar na Utilização de Antidepressivos em Pediatria: Desafios à Inovação” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Sofia Sousa, da Dra. Dina Lopes e do Professor Doutor Francisco José de Baptista Veiga apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Rita Torres Rodrigues

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Enquadramento Regulamentar na Utilização de Antidepressivos em Pediatria: Desafios à Inovação" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Ana Sofia Sousa e da Dra. Dina Lopes e do Professor Doutor Francisco José de Baptista Veiga apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2019

Declaração de Autoria

Eu, Ana Rita Torres Rodrigues, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2014216976, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Enquadramento Regulamentar na Utilização de Antidepressivos em Pediatria: Desafios à Inovação” 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, 5 de setembro de 2019.



(Ana Rita Torres Rodrigues)

Agradecimentos

Aos meus pais,

Eternos melhores amigos e fãs número um. Por me acompanharem, na sombra, em todas as aventuras e decisões, mesmo as mais ousadas. Pelo apoio incondicional que nunca conseguirei agradecer. Por tudo que me deram, desde os valores às oportunidades. Tenho-vos comigo para sempre como o maior exemplo de vida, persistência e força de quem do nada veio e tudo conquistou.

Aos meus amigos,

À Xana, ao Verdugo, ao Manel, à Matilde, à Ana, à Inês e ao Gui por termos crescido juntos nesta caminhada da adolescência à vida adulta. Por não compactuarmos com o politicamente correto e por sermos profundamente disfuncionais. Para onde quer que a vida nos leve, estaremos sempre juntos, algures, para uma churrascada com longas conversas noturnas e desabafos confidenciais.

Ao NEF/AAC,

Minha casa e minha vida durante cinco anos. Pelos ensinamentos e pelas pessoas que me deu, por me fazer crescer de uma forma que eu não sabia ser possível, por me levar ao limite e por marcar a minha personalidade de uma forma tão vincada que estará sempre comigo em todas as decisões que tome. Deu-me colegas que se tornaram amigos em troca de horas de sono e uma família unida pelo laço do associativismo.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra,

Primeira e eterna escolha. Aos Professores pela inspiração diária, por darem o melhor de si pelos seus estudantes e pelo ensino farmacêutico. Aos funcionários pelo carinho e dedicação. À faculdade em si, pela escola de vida que é. Ao Professor Doutor Francisco Veiga, em particular, pela orientação, compreensão, cuidado e palavras dadas, um agradecimento não é suficiente.

A ti, Coimbra,

Recebeste-me de braços abertos, apesar da minha desconfiança. Mostraste-me o sol diferente, o fado e a mística de uma cidade de estudantes inteiramente à nossa espera. Pela política que emanava das paredes velhas da tua Universidade, pela música que ecoa dos teus jardins e pelas amizades de uma vida que me deste. A ti, agradeço a mulher que me tornaste. De ti serei embaixadora para qualquer destino que a vida me reserve.

***“Em todos os conflitos, há quem chore
e quem vende os lenços aos que choram...”***

Índice

PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Siglas e Acrónimos	9
1. Introdução	10
2. Contextualização da Farmácia Gaspar	11
3. Análise SWOT	12
3.1. <i>Strengths</i> (Forças)	12
3.1.1. Estagiária Única.....	12
3.1.2. Aprendizagem Gradual	12
3.1.3. Conteúdos de Organização e Gestão	14
3.1.4. Serviços Farmacêuticos	14
3.1.5. Medicamentos Manipulados.....	15
3.1.6. Contacto com Entidades do Setor.....	16
3.1.7. Dinamismo Crescente da Farmácia	17
3.2. <i>Weaknesses</i> (Fraquezas).....	18
3.2.1. Equipa Reduzida.....	18
3.2.2. Tipologia dos Utentes	18
3.2.3. <i>Stocks</i> Reduzidos.....	19
3.2.4. Produtos de Dermofarmácia, Puericultura e Veterinária	19
3.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades)	20
3.3.1. Formações Externas	20
3.3.2. Estágios de Verão.....	20
3.3.3. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM–EF).....	21
3.3.4. Adequação do MICF.....	21
3.4. <i>Threats</i> (Ameaças)	21
3.4.1. Proximidade a Superfícies Comerciais	21
3.4.2. Medicamentos Esgotados	22
3.4.3. Iliteracia em Saúde da População.....	22
4. Casos Práticos	23
5. Considerações Finais.....	24
Referências Bibliográficas.....	25
Anexo.....	26

PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM ASSUNTOS REGULAMENTARES DO MEDICAMENTO

Lista de Siglas e Acrónimos.....	29
1. Introdução	30
2. Contextualização da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED, I.P.).....	30
3. Análise SWOT	31
3.1. <i>Strengths</i> (Forças)	31
3.1.1. Unidade de Introdução no Mercado (UIM)	31
3.1.2. Aquisição de Conhecimentos Diversos	31
3.1.3. Autonomia e Responsabilidade.....	32
3.1.4. Assuntos Regulamentares na Ótica da Autoridade Regulamentar	32
3.2. <i>Weaknesses</i> (Fraquezas).....	33
3.2.1. Pouca Estruturação do Plano de Estágio	33
3.2.2. Plataformas Informáticas	33
3.2.3. Responsabilidade	33
3.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades)	34
3.3.1. Contacto com a Rede Europeia do Medicamento	34
3.3.2. Plenários da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM).....	34
3.3.3. Laboratório de Controlo de Medicamentos.....	35
3.4. <i>Threats</i> (Ameaças).....	35
3.4.1. Falta de Recursos Humanos	35
4. Considerações Finais.....	37
Referências Bibliográficas.....	38

PARTE III - MONOGRAFIA

Lista de Siglas e Acrónimos.....	40
Resumo	41
Abstract	42
1. Introdução	43
2. Saúde Mental Global.....	44
3. A Depressão Pediátrica	44
3.1. Enquadramento Fisiopatológico da Doença	44
3.2. Sintomatologia	45
3.3. Epidemiologia da Doença.....	45

3.4. Especificações da Depressão Pediátrica.....	47
4. Prescrição e <i>Guidelines</i> de Tratamento da Depressão Pediátrica.....	49
4.1. Terapêutica Farmacológica	49
4.2. Orientações e <i>Guidelines</i>	51
5. Enquadramento Regulamentar de Medicamentos para Uso Pediátrico	52
5.1. Eficácia e Segurança dos Antidepressivos em Pediatria	52
5.2. Regulamento Pediátrico (CE) n.º 1901/2006.....	53
5.2.1. Comité Pediátrico.....	55
5.2.2. Plano de Investigação Pediátrica	56
5.2.3. Diferimento e Isenção.....	57
5.2.4. Incentivos, Recompensas, Obrigações	58
5.3. Plano de Ação em Pediatria.....	59
5.4. Intercolaboração	59
5.5. Antidepressivos em Pediatria.....	60
6. Problemática Atual.....	61
6.1. A Variabilidade da Doença.....	61
6.2. Ausência de Estudos a Longo Prazo	62
6.3. Falta de Eficácia da Terapêutica	63
7. Desafios à Inovação	64
7.1. Farmacogenética.....	64
7.2. Fármacos Multimodais	65
7.3. Saúde Mental e Política em Saúde	65
8. Conclusão	67
Referências Bibliográficas.....	69

PARTE I

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM
FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

FARMÁCIA GASPAR

Lista de Siglas e Acrónimos

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ANF – Associação Nacional das Farmácias

ARSC – Administração Regional de Saúde do Centro, I.P.

CIM – Centro de Informação do Medicamento

CIMPI – Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada

DCI – Denominação Comum Internacional

DGS – Direção-Geral da Saúde

IMC – Índice de Massa Corporal

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

ISEC – Instituto Superior de Engenharia de Coimbra

LEF – Laboratório de Estudos Farmacêuticos

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM-EF – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PTS – Programa de Troca de Seringas

PVP – Preço de Venda ao Público

SIGREM – Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

SPMS, EPE – Serviços Partilhados do Ministério da Saúde

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

UC – Universidade de Coimbra

USF – Unidade de Saúde Familiar

VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda.

I. Introdução

No contexto do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), o Estágio Curricular surge, com conotação de Unidade Curricular, pela necessidade que os futuros Farmacêuticos possuem de treino, em ambiente prático, para aplicabilidade dos seus conhecimentos científicos, enquanto agentes do medicamento e futuros profissionais de saúde.

O estágio em Farmácia Comunitária, área nobre do saber farmacêutico e de maior contacto com a população, assume-se, hoje, como a área mais desafiante para os jovens farmacêuticos. Por um lado, pela exigência permanentemente imposta pelo utente que se apresenta cada vez mais detentor de informação não fundamentada, e, por outro, pelo crescente desinteresse de uma geração que não reconhece esta saída profissional como uma primeira escolha. Desta forma, são os locais de estágio, muitas vezes responsáveis pelo primeiro contacto dos estudantes futuros farmacêuticos com a profissão, que apresentam a responsabilidade premente na formação destes jovens, conferindo-lhes novos conhecimentos práticos, fomentando a consolidação de conteúdos já adquiridos e, não obstante, sendo também responsáveis por incentivar os estagiários para esta área do setor farmacêutico.

O Farmacêutico tem hoje uma responsabilidade acrescida. Se por um lado sempre foi visto como especialista do medicamento, por outro, a classe profissional vive, atualmente, a exigência da adaptabilidade de um contexto científico dinâmico que obriga a constante pesquisa e atualização dos seus profissionais. Desta forma, é imperativo que o Farmacêutico seja visto pela sociedade como imprescindível, não só por ser dotado deste conhecimento, mas também pela proximidade às populações num serviço imediato e de confiança, não sendo equiparável a qualquer outra profissão do setor da saúde, pela sua complexidade.

O Estágio Curricular que realizei na Farmácia Gaspar, no período compreendido entre janeiro e abril de 2019, assumiu, assim, especial relevo não só na minha formação académica pelos conhecimentos adquiridos, mas também como cidadã pela experiência complexa que vivenciei, contactos que estabeleci e desafios que tive que superar. Ao longo do presente relatório, elucidarei os tópicos que considero de maior destaque para o meu futuro profissional, numa análise resumida àqueles que considero terem sido fulcrais para o meu desenvolvimento.

2. Contextualização da Farmácia Gaspar

A Farmácia Gaspar localiza-se na Rua Carlos Seixas, em Coimbra, ficando geograficamente próxima do Bairro Norton de Matos e do Vale das Flores. Desta forma, está inserida num meio de peculiar interesse para a economia da mesma, nomeadamente pela proximidade ao Centro Comercial Coimbra Shopping, Instituto Superior de Engenharia de Coimbra (ISEC), Escola do Turismo de Portugal de Coimbra, Unidade de Saúde Familiar (USF) Biosa e USF Norton de Matos, espaço que ocupa há já várias décadas. O horário laboral é das 9h às 20:30h de segunda a sexta-feira e das 9h às 14h ao sábado, efetuando, ainda, o serviço permanente definido pela Administração Regional de Saúde do Centro, I.P. (ARSC). Esta farmácia está inserida na rede Farmácias Portuguesas da Associação Nacional das Farmácias (ANF), tendo, assim, todos os serviços inerentes a esta, nomeadamente o sistema Sifarma 2000® e o cartão Saúde.

A equipa da Farmácia Gaspar é constituída pela Diretora Técnica e proprietária, Dr^a. Leonor Gaspar, duas Farmacêuticas Adjuntas, a Dr^a. Sofia Sousa e a Dr^a. Paula Soares, pela Dr^a. Patrícia Vitória e pelo Dr. André Leitão que auxilia na gestão interna e nos dias de maior afluência de utentes. No primeiro mês do decorrer do Estágio Curricular pode ainda ser acompanhada pela Dr^a. Marta Baptista, Técnica de Farmácia, na equipa.

A nível espacial, a Farmácia Gaspar está organizada em espaços bem delimitados de acordo com o 29º artigo do Regime Jurídico das Farmácias de Oficina [1]: a sala de atendimento ao público, composta por três balcões, o gabinete de atendimento personalizado, a zona de receção e gestão de encomendas, a área de armazenamento de medicamentos, a copa, o laboratório, as instalações sanitárias, uma zona de arrumos e o gabinete da Direção Técnica. Ao longo do estágio ocorreram algumas melhorias do espaço, nomeadamente com a nova disposição dos móveis do *back-office* e diferente arrumação dos produtos por forma a estes estarem mais facilmente acessíveis e permitirem mais espaço útil à farmácia.

Os fornecedores principais são a Alliance Healthcare, a Empifarma e a Plural – Cooperativa Farmacêutica, com duas a três entregas diárias. Para além destes fornecedores, por vezes eram recebidos produtos de outros, como, por exemplo, o caso de medicamentos de uso veterinário ou encomendas diretas de alguns laboratórios, principalmente grandes encomendas de dermofarmácia, cosmética ou de material de penso e ortótose mais específico. Após o devido rececionamento no sistema Sifarma 2000®, todos os produtos são devidamente armazenados (excetuando-se os produtos que necessitam de condições especiais de

temperatura, sendo primeiramente conferidos e armazenados) nos armários respetivos. O excedente é armazenado em locais específicos para o efeito.

Numa equipa recente e motivada, o ambiente descontraído, mas profissional é uma constante, fomentando uma aprendizagem fluida e intuitiva, tanto a nível científico, como pessoal.

3. Análise SWOT

3.1. Strengths (Forças)

3.1.1. Estagiária Única

Durante todo o período do Estágio Curricular tive a oportunidade de ser a única estagiária na Farmácia Gaspar. Se numa primeira instância este facto poderia ser algo constrangedor, rapidamente se assumiu como um dos pontos mais positivos do estágio. Ao longo de todos os meses de aprendizagem, a atenção era centrada na minha evolução e auxílio, estando toda a equipa em plena disponibilidade para tal, com o objetivo de alcançarmos a minha confiança nas decisões tomadas, tanto a nível interno, como com o utente, e, por conseguinte, na minha autonomia enquanto futura farmacêutica. Desta forma, o apoio ao meu desempenho era uma constante, mostrando disponibilidade contínua em todas as minhas tarefas não só para o esclarecimento das minhas dúvidas, mas também corrigindo alguns lapsos que apresentava na execução das tarefas que me eram atribuídas. Para além do auxílio permanente, foi notório ainda o interesse nas minhas sugestões de melhoria, tendo sido demonstrado cuidado e atenção a estas. Algumas destas foram implementadas, como por exemplo a separação do papel e plástico dos resíduos comuns, a dinamização da página de *Facebook* e a atribuição de um documento ao utente quando este deixava um medicamento pago que de momento não estava disponível na farmácia.

3.1.2. Aprendizagem Gradual

Apesar de não ter um plano de estágio restrito e premeditado, a aprendizagem através das tarefas que me foram propostas foi extremamente gradual, permitindo-me adquirir as competências necessárias em cada fase para avançar para a seguinte. Numa primeira etapa estive responsável por verificar as validades dos produtos, através de uma listagem impressa a partir do programa Sifarma 2000[®], com a identificação do produto e prazo de validade.

Aqueles cujo prazo de validade estava próximo do fim, eram retirados por forma a serem devolvidos à distribuidora ou ao laboratório, sendo que os produtos que permaneciam em *stock* eram reorganizados de forma *first expire - first out*, isto é, os produtos com prazo de validade mais curto, eram colocados no topo, por forma a serem os primeiros a serem cedidos aos utentes. Este processo levou-me não só a adquirir conhecimentos de organização interna, nomeadamente ao dominar os locais de armazenamento dos demais produtos que me seriam úteis posteriormente durante o atendimento, mas também a nível de gestão, ao contactar com todos os medicamentos e produtos de saúde e bem-estar disponíveis na farmácia, analisando os seus *stocks* usuais e, assim, compreender quais os de maior e menor rotação.

Concluída esta tarefa, iniciei uma nova etapa com a gestão do *back-office*, nomeadamente através da receção de encomendas dos mais diversos distribuidores. Uma vez mais, esta tarefa permitiu-me adquirir competências no que concerne aos produtos mais dispensados e aconselhados (no caso dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)) e, inclusivamente, pesquisar alguma componente científica de alguns medicamentos que eram rececionados e cujo nome comercial não associava ao princípio ativo, através do próprio programa informático ou através da base de dados da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED, I.P.), Infomed. Este processo complementou os conhecimentos já adquiridos aquando da análise dos prazos de validade relativamente aos locais de armazenamento dos produtos e permitiu-me ainda fomentar conhecimentos de gestão da farmácia por análise dos fornecedores, nomeadamente dos produtos que advinham de cada um, respetivas quantidades e estratégia na realização das encomendas.

Os primeiros atendimentos ao balcão iniciaram-se após três semanas do início do estágio, mostrando que a restante equipa já confiava no meu discernimento e decisões a tomar, acompanhando sempre o meu percurso. Assim, como preparação prévia, pude acompanhar alguns atendimentos das restantes colegas, em modo observacional. Deste modo, pude apreender a forma como estas direcionavam o atendimento ao utente, questões colocadas durante o aconselhamento e medicamento ou produto final cedido. No caso da dispensa dos medicamentos constantes nas receitas médicas, pude verificar também as suas particularidades, nomeadamente a possibilidade de associar a venda à ficha do cliente, caso esta exista, para ter conhecimento da existência ou não de um subsistema de saúde, as especificidades de algumas portarias e ainda a dispensa de medicamentos psicotrópicos e respetivas obrigações legais. Pude, durante todo o período de estágio, mas neste em particular, colocar as mais diversas questões e dúvidas, sendo que estas sempre me foram respondidas

prontamente. Fui, ainda, incentivada a estudar os vários protocolos de dispensa e aconselhamento existentes na farmácia, principalmente das temáticas com as quais não estava tão confortável, assim como a consultar o Prontuário Terapêutico para o esclarecimento de dúvidas, como, por exemplo, a associação dos princípios ativos aos respetivos nomes comerciais. Após a passagem pelas várias etapas de aprendizagem base, o estágio consistiu em elaborar todas as tarefas com autonomia e conhecimento crescentes.

3.1.3. Conteúdos de Organização e Gestão

Subsequente ao número de colaboradores da Farmácia Gaspar, as tarefas de organização e gestão farmacêutica estão à responsabilidade de todos, devendo cumpri-las cabalmente por forma a assegurar o correto funcionamento da farmácia aos mais diversos níveis. Desta forma, pelo cariz próximo com que estas tarefas eram realizadas, tive a oportunidade de adquirir conhecimentos desta índole e que, geralmente, estão à responsabilidade da direção técnica. Pude participar ativamente em tarefas tais como catalogar as listagens de vendas mensais de medicamentos psicotrópicos e respetivo envio atempado para a entidade reguladora [2], regularizar as notas de devolução e crédito, efetuar devoluções aos distribuidores e laboratórios pelos mais variados motivos, desde erros no pedido até ao curto prazo de comercialização, observar o registo semanal das condições de humidade e temperatura nas instalações e temperatura no frigorífico, organizar o *dossier* com as informações referentes aos medicamentos manipulados efetuados nas instalações da Farmácia Gaspar, nomeadamente os documentos de quebras das matérias-primas utilizadas e os folhetos de controlo analítico de todos os reagentes a utilizar, observar o encerramento da faturação mensal no último dia de cada mês e gerir o receituário de acordo com os diversos subsistemas de saúde e respetivo envio para as entidades competentes.

3.1.4. Serviços Farmacêuticos

A Farmácia Gaspar coloca à disposição dos seus utentes vários serviços farmacêuticos de valor acrescentado para a promoção da saúde na população [3], nomeadamente a medição do Índice de Massa Corporal (IMC), da pressão arterial, da glicémia, do colesterol total e dos triglicéridos, para controlo da Diabetes *Mellitus* e da Doença Cardiovascular, dada a sua frequência na população [4]. Para além destes, está também ao serviço da população a administração de vacinas fora do Plano Nacional de Vacinação e o Programa de Troca de

Seringas (PTS), reimplementado pela DGS e pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS, EPE) nas farmácias comunitárias em 2016 [5]. A farmácia dispõe ainda de consultas de Nutrição providenciadas por duas nutricionistas, uma associada à Arkopharma®, com a qual o aconselhamento era feito com recurso a suplementos à base de plantas, e a outra associada à Dieta EasySlim®, em que o aconselhamento era feito à base de suplementos com ação diurética, aceleradora do metabolismo e suplementos vitamínicos. Em ambos os tipos de consulta são elaborados planos alimentares apropriados a cada utente, de acordo com as suas especificidades, auxiliando o processo de emagrecimento a par dos produtos supramencionados. A Farmácia Gaspar está também inserida no Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM), gerido pela Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (VALORMED) para a recolha de medicamentos e embalagens fora de utilização para que a reciclagem e valorização dos resíduos ocorra conforme as normas para a minimização do risco ambiental [6].

Estes serviços foram extremamente pertinentes para o meu estágio, na medida em que permitiram uma maior interação com o utente através de contextos diversificados. No caso das pequenas medições bioquímicas, pelo facto de decorrerem no gabinete do utente, eram propícias a um aconselhamento mais calmo e adequado e à própria estimulação do utente em causa para abordar algumas questões vitais para a manutenção da sua saúde e que, pelos mais variados motivos, não exporia no balcão de atendimento. Os dois géneros de consulta de nutrição permitiram-me adquirir competências em dois tipos de aconselhamento diferentes, enriquecendo, desta forma, o meu estágio. A recolha de medicamentos pela VALORMED, apesar de não se incluir na norma indicativa nos Serviços Farmacêuticos *per se*, teve também um papel relevante no estágio, uma vez que, apesar de já se verificar uma avantajada adesão da população na entrega dos medicamentos, a explicação da sua importância era uma constante, garantindo que os cidadãos tinham conhecimento deste procedimento e os motivos desta necessidade.

3.1.5. Medicamentos Manipulados

No decorrer do estágio pude elaborar diversos medicamentos manipulados, o que considero ser, sem dúvida, uma vantagem, não só por ser uma prática extremamente clássica do saber farmacêutico, mas, essencialmente, pelo desuso deste tipo de medicamentos e, como tal, é um privilégio poder ter tido a oportunidade de analisar as receitas médicas e executar o prescrito. Desta forma, os medicamentos que pude preparar foram uma solução alcoólica de

ácido bórico à saturação e uma pomada de ácido salicílico, provenientes de prescrições pontuais, e xaropes de carvedilol, captopril e espironolactona, prescritos para um utente pediátrico, cliente habitual da Farmácia Gaspar. Destes, para além do seguimento do protocolo laboratorial, pude realizar todas as etapas aferentes, nomeadamente o acondicionamento, rotulagem e preenchimento das fichas de preparação de medicamentos manipulados e das quebras de matérias-primas, adquirindo competências em todas as etapas do procedimento.

3.1.6. Contacto com Entidades do Setor

No dia-a-dia da farmácia comunitária, foram várias as situações em que foi necessário recorrer a algumas entidades do setor farmacêutico, seja com o objetivo de esclarecer dúvidas adjacentes ao saber farmacêutico, seja num auxílio mais personalizado ao utente, acabando por também fazer a diferença, por um cuidado diferenciado.

Dada a recorrência de prescrições de medicamentos manipulados, pude contactar com o apoio prestado às farmácias do Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF) através do Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada (CIMPI), por duas ocasiões distintas. A primeira consistiu no esclarecimento de dúvidas relativamente ao cálculo do preço de venda ao público (PVP) de um medicamento manipulado no início do ano civil e que, por esse motivo, a farmácia ainda não tinha informação do valor “F” a aplicar na fórmula em vigor. O segundo contacto ocorreu no seguimento de uma prescrição de um medicamento manipulado cuja fórmula magistral continha princípios ativos não usuais neste tipo de medicamentos, pelo que senti necessidade de esclarecer algumas dúvidas relativamente ao protocolo laboratorial a seguir e ainda quanto à própria aquisição das matérias-primas.

Para além de contactar algumas indústrias farmacêuticas relativamente a medicamentos que se encontravam indisponíveis nos distribuidores da Farmácia Gaspar e que eram de extrema urgência para os utentes, como foi o caso do Sinemet[®] 250 mg + 25 mg que, encontrando-se esgotado há alguns meses, colocava em risco a respetiva adesão à terapêutica e do qual consegui adquirir algumas embalagens através do contacto direto com a Merck[®], pude ainda contactar o Centro de Informação do Medicamento (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos relativamente a uma dúvida de uma utente que não consegui esclarecer. A utente em questão solicitou Valdispert Noite[®], sendo que comentou o facto de não sentir o efeito desejado de adormecer mais rapidamente. Após questionar se o único problema seria a adormecer e não na manutenção do sono, e sendo a resposta positiva, recomendei que experimentasse o Valdispert Noite Rapid[®], explicando a diferença ao nível da forma

farmacêutica e, subsequente administração, contendo a mesma dosagem de melatonina. Ainda no dia da aquisição do produto, a utente dirigiu-se novamente à farmácia e solicitou esclarecimentos relativamente à inscrição na embalagem do Valdispert Noite Rapid® e que não constaria no produto usual: “Não tome Valdispert (...) se sofrer de doença autoimune”, indicando sofrer deste tipo de patologia. Não compreendendo, a nível farmacológico, a divergência da indicação nestes produtos e, após questionar as colegas relativamente a este assunto e também não saberem o motivo, fui incentivada a contactar o CIM e esclarecer esta questão. Da chamada telefónica efetuada, e após alguma pesquisa pelos próprios elementos do CIM, recebi a informação de que poderia estar relacionada com alguns estudos de reações pró-inflamatórias em murganhos com artrite reumatoide, mas que o ideal seria contactar o laboratório para confirmar. Assim, da resposta ao e-mail ao laboratório Vemedica® obtive a informação de que a inscrição deveria estar constante em todos os produtos com melatonina, visto que o comportamento da melatonina é imprevisível relativamente à imunidade e encontra-se em estudo. Dada esta informação e após confirmar que a patologia autoimune da utente estava controlada há anos, apesar da toma concomitante de melatonina, aconselhei-a a continuar.

Este tipo de contactos permitiu-me não só ganhar competências no que concerne às entidades prestadoras de serviços de auxílio às farmácias comunitárias e ao trabalho que nelas se desenvolve e, assim, servir de base para o meu futuro profissional, mas também foram uma mais valia à minha confiança enquanto futura farmacêutica, pela relação que estabeleci com o utente em cada um dos casos e o auxílio que efetivamente lhes prestei.

3.1.7. Dinamismo Crescente da Farmácia

Durante o período em que estive a estagiar na Farmácia Gaspar, foi notória uma evolução na dinâmica da farmácia, não só internamente, na equipa, mas também na melhoria do espaço e oferta para os clientes. Exemplos desta questão foram a elaboração de um vídeo promocional a ser disposto na televisão da farmácia e que se encontrava desligada e não aproveitada, a elaboração de campanhas publicitárias, não só para os produtos de saúde e bem-estar em final de prazo de comercialização, mas também alguns de menor rotatividade, assim como a realização de campanhas promocionais referentes a dias festivos como o Dia do Pai, Dia da Mãe ou Dia dos Namorados. Todas estas campanhas foram também divulgadas na página de *Facebook* da Farmácia Gaspar, passando assim a ter mais visibilidade. A nível de organização interna foi também possível verificar uma evolução, nomeadamente ao nível da

organização do *back-office* e ainda no aumento de alguns *stocks* e aquisição de produtos que não eram, até ao momento, comercializados e apresentavam vantagem para os utentes e para a farmácia. Foram estabelecidos novos planos comerciais com algumas marcas, nomeadamente com a EasySlim® e com a BioActivo®, assim como foram adquiridos mais produtos de várias gamas de dermofarmácia das marcas já comercializadas. Foi ainda implementado um novo método de registo dos medicamentos reservados por utentes, pagos e não pagos, através da existência de um documento que ficaria para o utente e uma cópia para a farmácia. Este tipo de desenvolvimento assume crucial importância na minha aprendizagem por poder ter participado nele ativamente, pelas minhas ideias poderem ter sido debatidas internamente, tal como qualquer sugestão de outro colaborador e, acima de tudo, por serem um fator motivador ao meu estágio, sabendo que estava a contribuir ativamente para a sustentabilidade da farmácia em si.

3.2. Weaknesses (Fraquezas)

3.2.1. Equipa Reduzida

A equipa da Farmácia Gaspar é constituída por três farmacêuticas, responsáveis pelo atendimento e gestão do *back-office* da farmácia. Por este motivo, principalmente no início do estágio, no qual era mais dependente para a tomada de decisões ou atribuição de tarefas, senti que o meu acompanhamento era mais exigente, sendo impossível assegurar todas as tarefas e orientar-me da forma que precisava, uma vez que não tinha ainda autonomia em nenhuma tarefa. Para além de reduzida, dadas as necessidades da farmácia em si, a equipa com a qual pude realizar o meu estágio era, apesar de extremamente competente e experiente, recente a trabalhar neste espaço, estando este facto, por vezes, na origem de alguns contratempos e desconhecimento a nível de organização interna.

3.2.2. Tipologia dos Utentes

Dada a abertura e gerência pela mesma direção técnica há várias décadas, a Farmácia Gaspar possui um vasto leque de clientes fidelizados, principalmente para a dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM). Tirando proveito deste argumento, alguns utentes utilizam-no para solicitar a compra de MSRM sem a devida prescrição, ameaçando, inclusivamente, perante uma resposta negativa, a deslocação a outra farmácia para a devida aquisição. Não obstante, a solicitação de MNSRM e produtos de saúde e bem-estar concretos

era também frequente. Em ambas as situações, alguns utentes demonstravam clara insatisfação às questões colocadas para o devido aconselhamento e sugestão do medicamento ou produto mais adequado para cada caso. Este tipo de situações foi extremamente recorrente, causando algum desconforto não só na minha prestação, mas também para os demais utentes presentes no estabelecimento aquando destes episódios, pela situação gerada.

3.2.3. Stocks Reduzidos

O número mínimo e máximo de embalagens de um determinado medicamento ou produto deve ser definido de acordo com a rotatividade destes, garantindo que a oferta corresponde à procura por parte dos utentes e, assim, seja possível satisfazer as suas necessidades. Esta situação nem sempre ocorreu, com especial impacto nos MSRM, não conseguindo, por vezes, fornecer aos utentes a medicação solicitada no momento. Todavia, na maioria das situações, foi possível realizar uma encomenda instantânea, garantindo o medicamento na farmácia num espaço temporal de algumas horas. Este tipo de ocorrências teve caráter negativo no meu estágio, pelo facto de os utentes associarem esta falha à falta de competência de quem lhes presta o serviço de atendimento, neste caso, a falta de competência do estagiário, resultando em atendimentos não finalizados e a insatisfação do utente. Ao longo do período temporal do estágio, os *stocks* foram sendo atualizados conforme as necessidades terapêuticas dos utentes fidelizados, tendo, muitas vezes, esta atualização decorrido durante o próprio atendimento, mostrando cuidado para com o pedido do utente e estimulando a empatia por este e subsequente fidelização.

3.2.4. Produtos de Dermofarmácia, Puericultura e Veterinária

O paradigma das farmácias e, nomeadamente, das suas fontes de rendimento, encontra-se em processo de transição. Se outrora a farmácia era o local exclusivo de aquisição não só de medicamentos, mas também de produtos de saúde e bem-estar, atualmente, verifica-se a venda de MNSRM e produtos de dermofarmácia, puericultura e para uso veterinário noutros estabelecimentos. A Farmácia Gaspar é um exemplo das inúmeras farmácias afetadas pela existência destes estabelecimentos, na medida em que, pelo fator da concorrência, a farmácia não era reconhecida pelos seus clientes como um marco na venda deste tipo de produtos, sendo raros os utentes que procuravam aconselhamento e adquiri-los. Esta problemática acaba por se inserir num ciclo, na medida em que não ocorria o investimento

certo, logo os utentes não procuravam adquirir o que não existia, assim como a falta de procura provocava o não investimento. Este ponto, na minha ótica, foi uma fraqueza, na medida em que não só restringiu o meu aconselhamento aos produtos existentes, como também não me permitiu explorar o espectro do aconselhamento nas mais variadas categorias. Todavia, durante o decorrer do estágio, pude observar a aquisição de mais lineares das marcas já comercializadas e a diversificação de produtos das categorias mencionadas, para um melhor atendimento aos utentes.

3.3. Opportunities (Oportunidades)

3.3.1. Formações Externas

Por forma a divulgar as mais diversas gamas, novidades de mercado e produtos adjacentes aos profissionais de Farmácia Comunitária, as marcas organizam diversas formações presenciais direcionadas a esta temática. Dada a oportunidade de adquirir conhecimentos em primeira mão sobre a diversidade de produtos existentes, indicações e aconselhamento respetivo, fui sempre incentivada a estar nas mais variadas formações para as quais a Farmácia Gaspar foi convidada. Pude, assim, participar em formações providenciadas pela Uriage[®] sobre as diversas gamas e produtos da marca, pela Alliance Healthcare sobre obstipação, pela EasySlim[®] sobre a sua linha de emagrecimento e pela Pharma Nord[®] sobre a sua gama de suplementos BioActivo[®]. Os conhecimentos adquiridos foram-me úteis não só para o decorrer do estágio, mas ser-me-ão de enorme utilização no mercado profissional.

3.3.2. Estágios de Verão

Ao longo do meu percurso curricular realizei dois estágios de verão ao abrigo do programa de estágios extracurriculares da Universidade de Coimbra (UC), numa farmácia comunitária. Estes, apesar de apenas perfazerem dois meses cumulativos e terem sido realizados quando ainda não possuía todos os conhecimentos base do saber farmacêutico, permitiram-me adquirir competências ao nível do programa Sifarma 2000[®] e até algumas noções de organização e gestão primárias, permitindo-me, aquando do estágio curricular, usufruir do tempo destinado à aquisição desses conhecimentos, a adquirir outros e consolidar aqueles que já tinha.

3.3.3. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF)

Numa listagem crescente de Denominação Comum Internacional (DCI) pertencentes à classe dos MNSRM-EF e no contexto social atual com os inúmeros espaços de saúde existentes com a possibilidade de vender medicamentos, é obrigação dos farmacêuticos ter pleno conhecimento desta categoria e dos respetivos protocolos de dispensa, enquanto mais valia para a classe. Ao longo do estágio pude contactar com diversos destes medicamentos, inclusivamente assistir a mudanças na sua classificação (de MSRM para MNSRM-EF) e informar-me mais sobre o seu aconselhamento.

3.3.4. Adequação do MICF

Nos quatro meses de estágio, pude experienciar diversas sensações relativamente ao conhecimento adquirido durante o meu percurso curricular e a adequação do plano de estudos do MICF à realidade laboral. Apesar do receio inicial orgânico do novo contexto de aprendizagem, considero que o plano de estudos ao qual somos expostos nos cinco anos do MICF, embora exigente, garante os conhecimentos plenos para o exercício da profissão farmacêutica em farmácia comunitária. Se numa primeira abordagem ao contacto com o público nos deparamos com algum constrangimento e incapacidade de raciocínio lógico pela falta de prática, rapidamente é possível procurar os conteúdos já adquiridos e consolidados e transpô-los para o aconselhamento ao utente. Desta forma, dou particular relevo às Unidades Curriculares Farmacologia (I e II), pelo aconselhamento aquando da dispensa de MSRM e Dermofarmácia e Cosmética, Gestão de Informação em Saúde e Fitoterapia, pelo particular relevo no aconselhamento aos utentes de MNSRM e produtos de saúde e bem-estar.

3.4. Threats (Ameaças)

3.4.1. Proximidade a Superfícies Comerciais

A localização da Farmácia Gaspar, apesar de aparentemente privilegiada pela proximidade a alguns postos de saúde e áreas residenciais de demografia heterogénea, é também uma das principais ameaças ao seu sucesso. A proximidade geográfica ao Coimbra Shopping enquanto superfície comercial de grande impacto na economia local e, adicionalmente, este conter não só uma farmácia nas suas instalações, mas também um local

de venda de MNSRM foi, na minha ótica, uma ameaça ao decorrer do estágio, dado que alguns utentes procuravam o aconselhamento junto da farmácia, mas adquiriam o produto nouro estabelecimento ou, inclusivamente, concebiam alguns comentários comparativos entre os preços praticados na Farmácia Gaspar e outros locais, gerando situações de constrangimento para a equipa e para os demais utentes presentes. Este facto tem também impacto na fraca venda de produtos de saúde e bem-estar, solidificando a fraqueza já mencionada.

3.4.2. Medicamentos Esgotados

Atualmente, dado o contexto socioeconómico existente, verifica-se um elevado número de medicamentos, não somente rateados, mas essencialmente esgotados, sendo impossível efetuar qualquer tipo de encomenda durante semanas e até meses. Tratando-se, na sua maioria, de medicamentos sem alternativa terapêutica, foram vários os atendimentos em que não consegui dispensar todos os medicamentos prescritos pedidos. Os utentes, na sua plenitude de direitos enquanto clientes, questionavam sempre esta problemática, não entendendo muitas vezes a inimizabilidade da farmácia nestes casos. Situações como esta colocaram em risco o meu desempenho pela incompreensão dos utentes perante a impossibilidade de a farmácia corresponder à lei da oferta e da procura.

3.4.3. Iliteracia em Saúde da População

O Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos define, nos deveres do farmacêutico comunitário, a obrigatoriedade de, para além de colocar a pessoa doente no centro de ação, dispensar o medicamento por este escolhido, de acordo com os seus conhecimentos de benefício-risco e benefício-custo para cada utente [7]. Durante o meu estágio pude exercer estas mesmas premissas, não só ao praticar o meu dever de escolha, mas também explicando a cada utente o motivo pelo qual o medicamento era o mais adequado, a par de todas as informações necessárias à sua correta utilização e adesão à terapêutica. Todavia, a facilidade atual de propagação de informação em saúde não fidedigna e sem fundamento científico é uma realidade premente, tendo particular impacto nas farmácias portuguesas. Múltiplas vezes fui interpelada por utentes que solicitavam um MNSRM específico, não por terem conhecimento de ser o mais indicado para a condição, mas pela publicidade visualizada ou por informação não científica lida, não aceitando o auxílio dos

profissionais para um aconselhamento mais apropriado e tendo em conta a complexidade do mesmo.

4. Casos Práticos

O contacto de proximidade com a população é um fator de destaque e privilégio na aquisição de conhecimentos do saber farmacêutico em contexto real, para além da consolidação de conceitos teóricos já adquiridos em várias unidades curriculares, permitindo o crescimento profissional enquanto estagiários. Assim, ao longo dos meses de estágio na Farmácia Gaspar pude vivenciar casos de aplicabilidade prática de alguns conteúdos, principalmente de carácter farmacológico, tendo impacto imediato na minha postura e aconselhamento farmacêutico de acordo com cada questão. Alguns exemplos poderão ser consultados no Anexo, onde estão expressas as problemáticas, questões colocadas e resolução farmacêutica.

5. Considerações Finais

A realização deste estágio como etapa final na minha formação mostrou-se preponderante para o meu enriquecimento curricular e, acima de tudo, basilar para o crescimento contínuo que ambiciono enquanto farmacêutica. Deste, pude retirar experiências e vivências únicas que modelaram o meu discernimento, postura e modo de estar, não só com o utente, mas também com a equipa.

Se por um lado consolidei e adquiri conhecimentos científicos valorosos ao ato farmacêutico, pude vivenciar também experiências de cariz mais humanístico que plasmam a classe profissional e que, a par da ciência inerente, contribuem para a valoração da profissão, contribuindo para a sua perpetuação como essencial à sociedade.

Numa experiência de permanente evolução, deparei-me com um desafio complexo, mas gratificante, honrando a profissão e a pessoa com doença, enquanto primeira e última linha de contacto com estes utentes. Assim, vivenciei um crescimento profissional e pessoal exponencial do qual eu própria, as minhas colegas e até os utentes habituais puderam presenciar e do qual muito me orgulho. Guardarei, permanentemente, alguns gestos que as pessoas com as quais contactei, tiveram comigo, pela compreensão que tiveram quando falhei e pela escuta atenta às minhas sugestões. Apesar de existir algum estigma natural ao trabalho e conhecimento do estagiário, nunca me senti como tal: na equipa, fui recebida como igual e, pelos utentes, como profissional fui tratada.

Permanece, assim, uma sensação de dever cumprido, mas não inerte. Ser farmacêutico é ser dinâmico e a Farmácia Gaspar preparou-me para os desafios que se avizinham.

Referências Bibliográficas

1. DECRETO-LEI n.º 168/2007. **D.R. Série I.** (2007-08-31).
2. DECRETO-LEI n.º 144/2015. **D.R. Série I.** (2015-07-27).
3. PORTARIA n.º 97/2018. **D.R. Série I 69/2018.** (2018-05-09).
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION – **Cardiovascular Diseases.** Genebra: WHO, s.d. [Acedido a 31 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/>
5. PORTARIA n.º 301-A/2016. **D.R. 230/2016 Série I, 1º Suplemento.** 4270 (2016-11-30).
6. DESPACHO n.º 9592/2015. **D.R. 164/2015 Série II.** 24159 (2015-08-24) 24166.
7. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Código Deontológico.** [Acedido a 23 de junho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf

Anexo

Casos Práticos

Caso 1

Uma mulher aproxima-se com a sua mãe, senhora de idade e demente, que apresenta os antebraços negros, um derrame ocular e afirma que esta também tem hematomas nos membros inferiores, solicitando uma pomada que auxilie a melhorar estes. Questiono se tem alguma patologia crónica diagnosticada e que medicação toma, ao que me responde sofrer de várias patologias e que toma Xarelto[®], tendo recentemente alterado a dose. Informei que os hematomas poderiam estar associados a esta alteração e que era necessário dirigirem-se aos serviços de urgência o mais rapidamente possível e indicarem toda a medicação tomada.

Caso 2

Um senhor de cerca de 60 anos solicita a medição da sua pressão arterial. Esta, após dupla medição, regista 170/93 mmHg. Questiono se tem historial de doença cardiovascular e se toma alguma medicação, sendo que durante o inquérito, visualizo que apresenta um derrame no olho esquerdo. Responde-me afirmativamente, que teve um enfarte agudo do miocárdio há um ano e que toma a medicação para o mesmo conforme a prescrição médica. Informo-o que, dado o historial e risco de desenvolver novo enfarte, se deve dirigir ao serviço de urgência e indicar os valores registados de pressão arterial.

Caso 3

Um senhor, com cerca de 50 anos, dirige-se à farmácia apresentando uma prescrição médica com dois medicamentos, glucosamina 1500 mg e condroitina 500 mg, afirmando que já toma glucosamina há alguns anos para as dores nos joelhos e que a condroitina tinha sido prescrita pela primeira vez. Ao questionar a quantidade de embalagens que pretende levar, indica que apenas pretende levar a glucosamina, por receio de transtornos gastrointestinais causados pela introdução de um novo medicamento. Questiono se se sente confortável com as suas articulações ao que me responde negativamente e que, inclusivamente, tinha comentado com o seu médico esta situação. Expliquei as substâncias que lhe tinham sido prescritas e o benefício da sua associação. Procurei o genérico mais barato disponível na

farmácia, a pedido do utente que, após análise e compreensão do modo de atuação dos medicamentos, aceitou levar ambos.

Caso 4

Uma senhora, com cerca de 30 anos, dirige-se à farmácia solicitando um xarope para a tosse seca que já sente há cinco dias e que a impossibilita de dormir. Questiono se tem alguma patologia crónica, nomeadamente se é diabética ou se tem alergias conhecidas, se sente expetoração presa, se toma alguma medicação (podendo esta estar na origem da tosse) e se tem mais alguns sintomas, nomeadamente febre. Após respostas negativas, recomendo Levotuss[®] (levodropropizina 6 mg/mL), explicando que se trata de um antitússico de ação periférica e que, por conseguinte, não terá efeitos anticolinérgicos (inibição do broncoespasmo, obstipação ou depressão da função respiratória), em adição à dose diária, forma de tomar e duração do tratamento, explicando que este medicamento é o mais apropriado para o caso apresentado.

Caso 5

Uma senhora, utente habitual da Farmácia Gaspar, solicita, através de uma chamada telefónica, que lhe encomende e reserve seis embalagens de Reumeron[®] 15 mg comprimidos, pedindo que lhe ligue posteriormente, quando a encomenda estiver disponível na farmácia, por forma a efetuar a dispensa com a devida prescrição que já possuía. Ao verificar que não existia em *stock* Reumeron[®] 15 mg comprimidos, rapidamente efetuei uma pesquisa pelos fornecedores habituais, por forma a corresponder ao solicitado. Sendo-me impossível encontrar a marca comercial na forma farmacêutica pedida, utilizei a plataforma Infomed e verifiquei que a respetiva autorização de introdução no mercado (AIM) se encontrava revogada, existindo apenas na forma de comprimidos orodispersíveis. De imediato contactei a utente e expus o caso, ao qual ela afirma que há vários anos que toma Reumeron[®] comprimidos, explicando-lhe que tal seria impossível dada a sua não comercialização. Expliquei ainda que a forma farmacêutica estava condicionada pelo médico prescriptor e que se tivesse sido prescrito comprimidos revestidos por película, teria que ser um medicamento genérico. Após entender toda a problemática, a utente agradeceu a atenção, pois andaria a tomar comprimidos orodispersíveis como se de absorção ao nível do trato gastrointestinal se tratassem.

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM ASSUNTOS REGULAMENTARES DO MEDICAMENTO

AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE I.P.

Lista de Siglas e Acrónimos

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CAM – Comissão de Avaliação de Medicamentos

CMS – *Concerned Member State*

DAM – Direção de Avaliação do Medicamento

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

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

RMS – *Reference Member State*

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

UIM – Unidade de Introdução no Mercado

I. Introdução

Ao longo das últimas décadas, a sociedade tem vindo a experienciar um aumento exponencial da esperança média de vida e qualidade de vida inerente. Este facto associa-se não só a uma maior higienização e melhores hábitos de saúde, mas também, e primordialmente, à evolução científica do conhecimento médico, associado a patologias e respetivos tratamentos farmacológicos. Perante tamanho dinamismo, era imperativo que a ciência se regulamentasse, garantindo a sua idoneidade e, subsequentemente, qualidade, eficácia e segurança para o cidadão e para o meio que o envolve.

Num setor tão complexo e exigente como a saúde, o medicamento assume o valor de interceção conectiva entre toda a comunidade, como método de prevenção, diagnóstico e tratamento de patologias. Assim, o medicamento é o elo imprescindível à cadeia de cuidados da população que procura neste, um produto com rigor e qualidade. Numa sociedade evoluída, é imperativo que a regulamentação do medicamento ocorra, garantindo as suas características e, por conseguinte, a efetividade, segurança e qualidade para a população.

O farmacêutico, como especialista do medicamento, possui um leque alargado de opções profissionais, uma vez que as fases do ciclo de vida do medicamento vão da investigação e desenvolvimento à dispensa, monitorização e vigilância. Sendo assim, decidi repartir o meu estágio curricular entre a farmácia comunitária e a área de assuntos regulamentares do medicamento, de modo a aumentar a minha perceção relativa ao mercado farmacêutico global e ao profissional de indústria farmacêutica, num estudo multidisciplinar das ciências farmacêuticas e da saúde.

Optei pela Direção de Avaliação do Medicamento (DAM) como estrutura para realizar o meu estágio pela abrangência de unidades de trabalho e pela oportunidade de colocar diretamente em prática os conhecimentos teóricos adquiridos na Unidade Curricular Assuntos Regulamentares do Medicamento.

2. Contextualização da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED, I.P.)

O INFARMED, I.P. é uma pessoa coletiva de direito público, autónoma, que exerce a sua atividade sob a tutela do Ministério da Saúde, regulando e supervisionando os setores do medicamento, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal por forma a garantir a sua qualidade, eficácia e segurança [1].

Estando dividido em Conselho Diretivo, Órgãos Consultivos e Direções com funções de negócio, de maio a julho realizei o meu estágio na DAM, mais concretamente na UIM, onde pude contactar diretamente com o exercício de aprovações de AIM, em particular com o processo de finalizações destas, após todo o procedimento de validação e avaliação, tanto de processos nacionais, como reconhecimento mútuo e descentralizados, nos quais Portugal era *Concerned Member State* (CMS).

3. Análise SWOT

3.1. Strengths (Forças)

3.1.1. Unidade de Introdução no Mercado (UIM)

A UIM é responsável pela validação dos processos que dão entrada com pedido de comercialização em Portugal, através da plataforma SMUH-AIM, por coordenar todo o processo de avaliação, caso exista, agilizando o tratamento e envio de questões e respostas entre avaliadores e requerente/*Reference Member State* (RMS) e, por fim, a finalização que confere a aprovação da autorização de introdução do mercado (AIM). A inclusão nesta equipa de trabalho foi um aspeto importantíssimo na minha aprendizagem, na medida em que esta era composta por gestoras farmacêuticas que auxiliaram a aquisição de conhecimentos da melhor forma possível. A presença dos estagiários nesta unidade foi bastante bem recebida na equipa, na medida em que fomos integrados da melhor forma, com local de trabalho apropriado, acesso às plataformas eletrónicas, *e-mail* institucional e número mecanográfico, a par de total abertura para o esclarecimento de dúvidas e auxílio nas demais questões, assim como no envio dos *templates* a utilizar e correções do trabalho efetuado.

3.1.2. Aquisição de Conhecimentos Diversos

No decorrer de todo o período de estágio, o trabalho realizado na UIM permitiu não só uma exploração de toda a componente de conhecimentos inerentes à área dos assuntos regulamentares do medicamento envolvidos no trabalho da unidade, mas também a consolidação de conhecimentos em outras áreas, nomeadamente no âmbito da farmacologia e tecnologia farmacêutica, pela abrangência dos processos tratados. Desta forma, pela responsabilidade que me foi atribuída, pude contactar com um amplo espectro de

medicamentos e formas farmacêuticas, explorando as especificidades de cada um dos processos nas mais variantes do conhecimento farmacêutico.

3.1.3. Autonomia e Responsabilidade

A equipa da DAM/UIM, aquando da realização do estágio, era constituída por três gestoras farmacêuticas, dividindo, rotativamente, as responsabilidades de validação, acompanhamento dos procedimentos nacionais e acompanhamento dos procedimentos descentralizados/reconhecimento mútuo, respetivamente. As finalizações são da responsabilidade de todas as gestoras, sendo que foi a tarefa atribuída aos estagiários. Desta forma, considero como ponto fulcral no decorrer do meu estágio o facto de me ter sido atribuída uma responsabilidade que seria desempenhada por qualquer outra colega, permitindo a aquisição de conhecimentos reais no que concerne ao trabalho da equipa. Não obstante, a confiança depositada nos estagiários foi também um ponto extremamente positivo, na medida em que nos foi dada autonomia para explorar o procedimento de finalização individualmente, compreendendo todo o processo decorrido até à aprovação da AIM. As questões eram colocadas posteriormente a percorrermos todo o processo, sendo acompanhadas da respetiva correção.

3.1.4. Assuntos Regulamentares na Ótica da Autoridade Regulamentar

O estágio no INFARMED, I.P. assume particular relevo na medida em que esta é a estrutura nacional de regulamentação de medicamentos e produtos de saúde [2]. Desta forma, pude consolidar os conhecimentos adquiridos a nível teórico no decorrer do plano curricular com a atividade prática inerente à aprovação de AIM. Não obstante, pelo contacto com os inúmeros processos provenientes dos mais variados requerentes, desde nacionais a europeus, pude estudar cada um ao detalhe, analisando as sequências iniciais enviadas, as questões levantadas pela(s) autoridade(s) regulamentar(es) e, assim, compreender não só a elaboração do processo *per se*, mas também as alterações sofridas até à aprovação final.

3.2. Weaknesses (Fraquezas)

3.2.1. Pouca Estruturação do Plano de Estágio

O período de estágio iniciou-se com uma formação global do trabalho da DAM e cerca de dois dias de formação observacional do trabalho realizado pelas gestoras da UIM, seguindo-se o início da função que me tinha sido destinada. Os três meses de estágio foram estritamente alocados à realização da mesma tarefa e a formação dada para esta foi exclusiva ao início do período de estágio. Desta forma, considero que o estágio poderia estar mais estruturado, com formação mais gradual e faseada, permitindo a aquisição dos conhecimentos essenciais para o desempenho correto das tarefas propostas. Não obstante, o estágio pautou-se pela realização da mesma função durante todo o seu período temporal o que, numa Direção tão abrangente como a DAM poderia ser facilmente contornado com rotatividade pelas diversas unidades de trabalho, fomentando a compreensão plena do trabalho realizado e a aquisição de um espectro mais alargado de conhecimento na área dos assuntos regulamentares do medicamento.

3.2.2. Plataformas Informáticas

A UIM requer a utilização de diversas plataformas informáticas, algumas de acesso exclusivo do INFARMED, I.P., outras de acesso partilhado, nas quais os requerentes podem submeter a documentação devida e inerente à submissão de pedidos de AIM. Estas, apesar de, numa primeira análise, serem extremamente úteis à informatização da rede e elemento facilitador no processo, encontram-se obsoletas, podendo mesmo induzir em erros. Desta forma, considero que estas plataformas tiveram impacto no decorrer do meu estágio, não só pelos erros já referidos, mas também pela fraca agilização do trabalho a elaborar, na medida em que implica a concentração do estagiário em pormenores de cariz informático (como por exemplo, não ser possível atualizar em série várias dosagens do mesmo medicamento), e não tanto nos pormenores do processo em si e nas suas especificidades, resultando em algumas falhas e tempo acrescido dispensado na finalização do processo.

3.2.3. Responsabilidade

Numa primeira instância, a responsabilidade e autonomia que me foram conferidas foram extremamente benéficas para a evolução, aprendizagem e capacidade de superação de

dificuldades. Todavia, pela carga de trabalho inerente a cada gestora, nem sempre o meu trabalho foi acompanhado como desejaria, permitindo a existência de falhas e erros que poderiam não só afetar o decorrer dos processos, mas também a minha aprendizagem, na medida em que quando as correções eram feitas e os lapsos detetados, já tinha passado tempo significativo desde a sua execução. Não esquecendo que a UIM é responsável pela inserção de medicamentos no mercado português, e apesar do enorme processo burocrático ao qual os pedidos de AIM estão sujeitos, considero que me foi conferida demasiada responsabilidade, enquanto estagiária, para a tarefa desempenhada, pelas inconformidades que poderiam advir não só durante o período de estágio, mas também *a posteriori*.

3.3. Opportunities (Oportunidades)

3.3.1. Contacto com a Rede Europeia do Medicamento

A inserção na equipa da UIM foi extremamente frutífera na medida em que me permitiu ter uma visão global da rede do medicamento. Através do contacto com os procedimentos em que Portugal atuava como CMS, foi possível verificar todo o enquadramento europeu no processo, organização, controlo e segurança, assim como o papel desempenhado pelo RMS. Apesar de a EMA estar presente no quotidiano do universo do medicamento, nem sempre é possível ter conhecimento da sua envolvência. Desta forma, considero que este contacto foi uma oportunidade extremamente significativa para a compreensão e valoração do papel da Europa na rede do medicamento.

3.3.2. Plenários da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM)

Durante o decorrer do estágio, tive a oportunidade de comparecer a dois plenários da CAM, onde pude verificar o modo efetivo como é feita a discussão dos processos, tanto na submissão de pedidos de introdução no mercado, como de pedidos de alteração. No início da primeira reunião foi-nos explicado o decorrer dos processos e o método como a avaliação é feita com base no risco, tendo seguido os trabalhos para as deliberações planeadas. Esta reunião, pela sua curta ordem de trabalhos e simplicidade dos processos, não envolveu muita discussão dos intervenientes e, assim, os estagiários solicitaram à Dra. Dina Lopes a presença num outro Plenário, sabendo, por parte da UIM, que haveria questões a ser levantadas pelos avaliadores. Gentilmente foi-nos cedida esta segunda oportunidade e nesta reunião plenária foi possível assistir à troca de opiniões entre os intervenientes e deliberações finais. Creio que

a presença nas duas reuniões plenárias da CAM permitiu o meu enriquecimento curricular, não só pela compreensão da organização nacional, mas também pelas questões e dúvidas colocadas e respetiva discussão por parte de especialistas.

3.3.3. Laboratório de Controlo de Medicamentos

O Laboratório de Controlo de Medicamentos do INFARMED, I.P. é o laboratório de referência nacional para a comprovação da qualidade de medicamentos e é membro da rede europeia de Laboratórios Oficiais de Controlo de Medicamentos [3]. A visita a este incluiu a passagem pelas componentes de química e tecnologia farmacêutica e de biologia e microbiologia, de acordo com a divisão estabelecida, detalhando o trabalho desenvolvido nas diferentes áreas. Foi possível verificar não só o trabalho desenvolvido, mas também as condições laboratoriais, assim como alguns exemplos práticos de atividades a decorrer ou recentemente concluídas, como a avaliação de kits de sutura e de protetores solares e a análise de medicamentos falsificados. Dada a qualidade do mesmo e o exemplo europeu que este laboratório assume, considero a visita a este como uma oportunidade de reconhecida importância para o meu futuro profissional, tendo maior conhecimento da qualidade da rede de controlo europeia do medicamento e produtos de saúde.

3.4. Threats (Ameaças)

3.4.1. Falta de Recursos Humanos

Aquando do início do estágio, ao ser englobada na equipa da UIM, deparei-me com uma equipa de, inicialmente, quatro elementos reduzida a dois, tendo-se estabilizado em três gestoras. Pela evidente falta de recursos humanos verificada, o acompanhamento ao trabalho desenvolvido pelos estagiários foi claramente inferior ao esperado, na medida em que os *timings* exigidos pelos procedimentos impediam as gestoras de interromper as suas responsabilidades constantemente para nos auxiliarem. Pelas circunstâncias acima referidas, as finalizações realizadas pelos estagiários, principalmente numa fase inicial da aprendizagem, não eram devidamente acompanhadas e corrigidas, perpetuando erros *minor* e dúvidas existentes para os processos seguintes. A falta de recursos humanos condiciona, assim, não só a aprendizagem da tarefa atribuída, mas também a aquisição de competências mais variadas e em mais áreas pela inexistência de disponibilidade de elementos para acompanharem os estagiários nos diversos postos de trabalho. Considero que o estagiário deveria ser encarado

como um futuro profissional da área e para o qual a entidade se responsabiliza a auxiliar no seu processo de aprendizagem, permitindo o erro num acompanhamento próximo, assim como num espectro de ação mais alargado. Julgo que a falta de pessoal foi uma ameaça ao meu estágio na medida em que senti que foi uma condicionante à minha aprendizagem e evolução no mesmo, assim como senti impotência de todos os elementos envolvidos no meu percurso no INFARMED, I.P. por ser-lhes impossível contribuir mais. Não obstante, as gestoras auxiliaram-nos do melhor modo possível, apesar das dificuldades inerentes na transmissão de conhecimentos aos estagiários concomitantemente ao cumprimento das tarefas exigidas numa equipa reduzida.

4. Considerações Finais

A oportunidade de realizar um segundo estágio curricular e este ser na área de assuntos regulamentares e, mais especificamente, na autoridade reguladora nacional, foi, sem dúvida, uma experiência extremamente valiosa no meu percurso curricular e base fundamental para o meu futuro profissional.

Numa primeira análise, o facto de a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) ser a única instituição na qual a Unidade Curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento é de cariz obrigatório, é um ponto extremamente positivo para a qualidade do estágio e a aquisição dos conhecimentos esperados no decorrer deste. É, deste modo, possível que qualquer estudante possa realizar uma parte do estágio nesta área, na medida em que já tem os conhecimentos base mínimos para colocar em prática. Não obstante, o conhecimento teórico dos estudantes estagiários é extremamente valorizado, tendo sido elogiado por diversas vezes. A oportunidade de realizar este estágio curricular é, também, uma enorme mais-valia, pelo contacto precoce com esta realidade e por um período de tempo que seria impossível durante o percurso curricular, em período letivo.

No INFARMED, I.P., a inclusão na DAM/UIM permitiu-me consolidar os conhecimentos adquiridos a nível teórico e compreender o âmbito dos assuntos regulamentares de uma forma extremamente abrangente. Por um lado, tive o contacto com as entidades requerentes dos pedidos de AIM, analisando os seus processos e a forma como eram submetidos, por outro, o contacto com a entidade reguladora, com oportunidade de analisar as questões levantadas aos requerentes, os pareceres dos avaliadores e o procedimento completo desde o momento da submissão do pedido até à emissão do certificado de AIM. Numa ótica generalizada, contactei com os procedimentos de uma forma global, o que considero, para além de extremamente positivo, único, conferindo-me valências que não teria oportunidade de adquirir em nenhum outro local.

Desta experiência retiro ensinamentos que tiveram não só um papel preponderante na minha aprendizagem enquanto futura profissional, mas também enquanto cidadã, pelo contacto com a rede europeia e percepção da sua importância e presença no dia-a-dia da sociedade. Considero, assim, que este estágio foi extremamente importante no meu percurso académico e com profundo impacto no meu desenvolvimento.

Referências Bibliográficas

1. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE – **INFARMED, I.P.** Lisboa: SNS, s.d. [Acedido a 19 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/infarmed-autoridade-nacional-do-medicamento-e-produtos-de-saude-ip/>
2. AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE I.P. – **Apresentação**. Lisboa: INFARMED, I.P., s.d. [Acedido a 29 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
3. AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE I.P. – **Rede Europeia de Laboratórios Oficiais**. Lisboa: INFARMED, I.P., s.d. [Acedido a 29 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/controlo-laboratorial-de-medicamentos/rede-europeia-de-laboratorios-oficiais>

PARTE III

MONOGRAFIA

"ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR NA UTILIZAÇÃO
DE ANTIDEPRESSIVOS EM PEDIATRIA: DESAFIOS À INOVAÇÃO"

Lista de Siglas e Acrónimos

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*

DALY – *Disability-Adjusted Life Year*

DGS – Direção-Geral da Saúde

DNA – *Desoxyribonucleic Acid*

EMA – *European Medicines Agency*

Enpr-EMA – *European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency*

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

FI – Folheto Informativo

iMAO – Inibidores da Monoamina Oxidase

ISRN – Inibidores Seletivos da Recaptação de Noradrenalina

ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

ISRSN – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

MHRA – *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PDCO – *Paediatric Committee*

PIP – *Paediatric Investigation Plan*

PUMA – *Paediatric Use Marketing Authorisation*

RCM – Resumo das Características do Medicamento

UE – União Europeia

Resumo

A depressão *major*, enquanto patologia associada à maior taxa de incapacidade a nível mundial, apresenta contornos específicos quando afeta a população pediátrica. Dado o variado espectro de parâmetros fisiológicos, bioquímicos e sociais que estes doentes manifestam, estando, inclusivamente, associados a fatores socioeconómicos e familiares, apresentam sintomatologia específica e enorme variabilidade. Numa fase de profundo desenvolvimento que inclui um largo intervalo de idades, desconhece-se o impacto da utilização de psicofármacos na população pediátrica a longo prazo. Com a desconfiança dos possíveis efeitos paradoxais dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) nesta população, foram tomadas várias medidas reguladoras por forma a garantir a eficácia, segurança e qualidade destes fármacos na população pediátrica, nomeadamente com a introdução de um regulamento próprio, o Regulamento Pediátrico. Neste, encontram-se plasmadas não só as diretrizes a cumprir para que um medicamento possa ter a indicação de utilização na população pediátrica, garantindo os parâmetros exigidos, como também inclui medidas de incentivo às indústrias que pretendam investir na investigação e desenvolvimento destes medicamentos. Apesar de os mais recentes dados clínicos indicarem a segurança destes fármacos, começam a surgir novos alvos terapêuticos e novas moléculas que, numa perspetiva individualizada, poderão ser a resposta para a depressão na sua generalidade e para a população pediátrica, apresentando maior efetividade e segurança.

Palavras-Chave: Depressão, População Pediátrica, ISRS, União Europeia, Enquadramento Regulamentar.

Abstract

Major depression as a pathology associated with the highest rate of disability worldwide, has specific features when it comes to paediatric population. Given the miscellaneous spectrum of physiological, biochemical and social parameters that these patients express, being also associated with socioeconomic and family factors, they have specific symptoms and an enormous variability. In a period of deep development, that includes a wide age range, the long-term impact of psychotropic drugs used on pediatric population is unknown. With the suspicion of the possible paradoxical effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) in this population, several regulatory measures have been taken to ensure efficacy, safety and quality of these drugs in paediatric population, particularly with the introduction of a specific regulation, the Paediatric Regulation. This regulation not only lays out the guidelines so that a drug can be used in paediatric population, ensuring the required parameters, but also includes incentive measures for industries that want to invest in research and development of these drugs. Although the latest clinical data indicate the safety of these drugs, new therapeutic targets and new molecules are emerging and from an individualized perspective, may be the answer to depression in general and to paediatric population, with greater effectiveness and safety.

Keywords: Depression, Paediatric Population, SSRI, European Union, Regulatory Framework.

I. Introdução

A depressão unipolar ou *major* é um grave transtorno psiquiátrico, englobado nas doenças mentais, que afeta milhões de cidadãos por todo o mundo. Com características devastadoras na produtividade e vida dos afetados, a curto prazo predominam sintomas como o humor deprimido e a perda de interesse e prazer em atividades do quotidiano [1] e a longo prazo está associada a problemas na aprendizagem, na vida profissional, nas relações interpessoais e a outras comorbilidades psiquiátricas [2]. A depressão é, atualmente, considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a patologia responsável por causar, mundialmente, maior incapacidade [3].

Apesar de mais prevalente em adultos e idosos, a depressão na pediatria é uma realidade e está a tornar-se uma preocupação de saúde pública [4]. Jovens deprimidos apresentam efeitos neuronais a longo prazo, favorecendo a maior suscetibilidade a novos episódios depressivos e, por conseguinte, maiores taxas de recorrência da patologia [5]. Sendo o período pediátrico rico em neurodesenvolvimento, com alterações estruturais e cognitivas acentuadas, é de particular interesse avaliar a utilização de psicofármacos em pediatria, com particular relevo nos antidepressivos.

A população pediátrica, pela fase de desenvolvimento heterogéneo, não pode ser encarada como equiparável à população adulta, caracterizando-se por diferenças significativas a nível farmacocinético e farmacodinâmico. Desta forma, medicamentos que pretendam incluir nas suas indicações o uso pediátrico, necessitam de ensaios clínicos devidos para assegurar a efetividade e segurança destes, seguindo as diretrizes provenientes da *European Medicines Agency* (EMA) e do seu Regulamento Pediátrico. Possibilita-se, assim, o acesso seguro dos doentes pediátricos à terapêutica, com ponderação na avaliação benefício-risco, promovendo um acesso mais igualitário ao tratamento. Para além da regulamentação e harmonização na aprovação de medicamentos para a população pediátrica, o Regulamento Europeu define ainda incentivos e recompensas à investigação e desenvolvimento deste tipo de medicamentos, estimulando as indústrias a investirem neste mercado.

Atualmente, com novas investigações, surgem dados clínicos que introduzem possíveis inovações a aplicar a esta população, assim como novas terapêuticas a implementar, garantindo a segurança, eficácia e qualidade pretendidas. Em simultâneo, a saúde mental é cada vez mais uma prioridade nas políticas em saúde, assentando como primordial nos serviços de saúde de inúmeros Estados-Membro da União Europeia (UE). Com novas investigações a decorrer e o melhor entendimento da doença mental, e, mais concretamente, da evolução da depressão,

surgem novas oportunidades e desafios, tanto para a investigação e desenvolvimento, como para a área regulamentar do medicamento.

2. Saúde Mental Global

A saúde mental, pela OMS, define-se como “um estado de bem-estar no qual cada indivíduo compreende o seu próprio potencial, sabe lidar com o *stress* normal de vida, pode trabalhar de forma produtiva e frutífera, sendo capaz de prestar uma contribuição para a sua comunidade” [6]. Por oposição, anualmente 800 mil pessoas cometem suicídio, sendo a segunda causa de morte na população com idade compreendida entre os 15 e os 29 anos [7], estando, na maioria dos casos, associado a doença mental. A doença mental engloba vários tipos de perturbações, cada uma com as suas especificidades, mas caracterizando-se globalmente por pensamentos, perceções, emoções e comportamentos anormais. A depressão, a doença bipolar e a esquizofrenia são exemplos de doença mental, assim como as doenças de neurodesenvolvimento e o autismo, sendo que, para além de extremamente recorrentes, são prevalentes na população a nível mundial [8].

3. A Depressão Pediátrica

3.1. Enquadramento Fisiopatológico da Doença

A depressão *major* está inserida num quadro de vários transtornos depressivos [1]. Fisiologicamente, caracteriza-se pela deficiência na neurotransmissão por défice em neurotransmissores do tipo monoamina (noradrenalina, serotonina e dopamina) na fenda sináptica. Várias são as teorias que pretendem explicar a origem desta deficiência, não havendo total consenso sobre a mesma. Crê-se, no entanto, numa sinergia entre fatores ambientais e predisposição genética [9], associada a alterações nos mecanismos neuroquímicos e neuroendócrinos [10] e alterações neuroanatômicas [11].

A nível fisiológico, as crianças com depressão apresentam alterações semelhantes às verificadas nos adultos, nomeadamente anatómicas e funcionais [12]. Para além do cérebro das crianças com depressão aparentar ser de tamanho mais reduzido comparativamente ao controlo [13], várias são as regiões afetadas, nomeadamente o lobo frontal [14], o hipocampo, a amígdala [15], a hipófise [16] e o corpo estriado [17]. A nível fisiológico, várias alterações aparentam estar associadas a eventos de depressão *major*, tais como a atrofia do corpo

estriado e respetiva perturbação ao nível da remodelação das sinapses [18] e o desequilíbrio na neurogénese [19]. Em ambas as alterações mencionadas, não existe total consenso relativamente à sua causalidade com a patologia. Alguns fatores bioquímicos aparentam estar associados a uma maior predisposição da doença. Exemplos destes são alterações nos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro, alterações de algumas proteínas associadas à modulação dos recetores de serotonina, à regulação do *desoxyribonucleic acid* (DNA) e à remodelação de sinapses, alguns fatores de transcrição, alterações no sistema imune e na inflamação (com alterações nas citocinas, na microglia e nos astrócitos) e até mesmo alterações ao nível do DNA e das histonas, podendo ser encaradas como biomarcadores da doença [18]. A nível hormonal, a depressão na infância apresenta contornos específicos, pelo que determinadas alterações nos sistemas hormonais podem ser consideradas como marcadores da depressão *major* [20], nomeadamente alterações na secreção de hormona do crescimento, prolactina e cortisol [21], não havendo ainda estudos suficientes nesta matéria.

3.2. Sintomatologia

Esta patologia caracteriza-se por um transtorno psiquiátrico pautado pela presença de cinco ou mais sintomas característicos. Os mais prevalentes são o humor deprimido ou irritável (em crianças) e a perda de interesse ou prazer nas atividades diárias. Inclui, também, oscilações de peso, insónia ou hipersónia, agitação ou atraso psicomotor, fadiga, sentimentos de culpa e inutilidade, capacidade reduzida de concentração, indecisão e pensamentos suicidas. Estes, mantêm-se por, pelo menos, duas semanas, persistindo na maior parte do dia e todos os dias. Na maior parte dos casos, prolongam-se por meses [1].

3.3. Epidemiologia da Doença

Segundo a OMS, a depressão é uma doença extremamente prevalente a nível mundial, estimando-se que mais de 322 milhões de pessoas de todas as idades sofram desta patologia [3]. O género feminino é mais afetado do que o género masculino, apesar de os índices de suicídio serem mais elevados nos homens [22].

Um estudo que envolveu dez países europeus procurou analisar a doença mental epidemiologicamente. Ao nível das perturbações mentais, a depressão é a segunda mais prevalente (4,6 %), sendo apenas superada pela fobia específica (5,5 %) [23].

A prevalência destas perturbações varia segundo inúmeros fatores. Geograficamente, a prevalência é menor nos países do sul e de leste da Europa. Portugal é, todavia, uma exceção ao verificado, pois apesar de se encontrar no sul do continente, é o segundo país europeu com maior prevalência de depressão. Quanto ao estatuto social, as doenças do foro mental são mais prevalentes nos estratos socioeconómicos mais baixos e, no caso da depressão, esta patologia apresenta uma prevalência superior em 2,4 vezes comparativamente ao verificado no estrato socioeconómico mais elevado [24].

Mundialmente, cerca de 20 % das crianças e adolescentes sofrem de problemas de saúde mental [7], sendo que se estima que 2 % a 5 % destas sejam afetadas por depressão *major* [25]. Metade dos distúrbios tem início antes dos catorze anos e os distúrbios neuropsiquiátricos são a principal causa de incapacidade na população jovem [7]. Nas crianças até à adolescência, o rácio de manifestação da patologia é semelhante entre rapazes e raparigas, não havendo diferenciação de género a nível epidemiológico [26]. Todavia, após a puberdade, os sintomas de depressão e respetiva doença são duas a três vezes mais frequentes no sexo feminino [27].

Cerca de 50 % da população pediátrica diagnosticada e com terapêutica implementada para a depressão *major* permanece com sintomas clínicos por um ano e, 20 % a 40 % desta, por dois anos [28,29]. A nível genético, sabe-se que existe correlação entre a predisposição genética e a prevalência de crianças e adolescentes deprimidos [30]. Atualmente, não é possível distinguir com base exclusiva nos dados familiares, se o fator causal da despoletação da doença foi genético, ambiental [31], ou ambos, no caso de crianças cujos progenitores tenham depressão.

A depressão pediátrica apresenta alguns fatores de risco já identificados. Os filhos de pais depressivos apresentam três a quatro vezes maior risco de desenvolverem transtornos comportamentais, em comparação a filhos de progenitores não depressivos [32]. Este é um dos fatores de risco mais consistentes e replicáveis para a depressão pediátrica [33]. Outros fatores de risco estão envolvidos no desenvolvimento desta patologia, tais como a ansiedade, os eventos traumáticos, o temperamento das crianças e a exposição ao *stress*, podendo, individualmente ou em conjunto, nas mais diversas associações entre estes, contribuir para despoletar um caso de depressão pediátrica [34].

3.4. Especificações da Depressão Pediátrica

Pela prevalência e especificidades da população, a depressão pediátrica requer particular prudência e detalhe, quer ao nível do diagnóstico, quer ao nível do tratamento. A depressão *major* em crianças e adolescentes apresenta, assim, diferentes sintomas da doença, comparativamente à depressão em indivíduos adultos, resultando muitas vezes em depressões mascaradas e de difícil diagnóstico. Para além do mais, pela fisiologia inerente, os indivíduos afetados por esta patologia apresentam diferentes características e riscos, relevantes para o correto tratamento farmacológico.

i) neurodesenvolvimento

O período da adolescência é o que apresenta maior risco no surgimento de transtornos afetivos [35], pelo notório desenvolvimento que ocorre a nível biológico, social e psicológico. Este período dinâmico é caracterizado pela crescente autonomia e transição para a vida adulta, com diferentes ritmos de maturação, quer durante o desenvolvimento do adolescente, quer comparativamente aos seus pares. Dada a complexidade deste período, são várias as alterações cognitivas e no comportamento verificadas [36], suportadas pelo acentuado neurodesenvolvimento que ocorre, podendo estas estar na base da suscetibilidade dos adolescentes à depressão *major* [37].

O neurodesenvolvimento no período da adolescência pode ser agrupado em três classes: alterações estruturais, alterações ao nível da neurotransmissão e alterações cognitivas e do comportamento. As alterações estruturais implicam a remodelação da matéria branca e da matéria cinzenta, com os respetivos desenvolvimentos ao longo do crescimento [2], assim como o desenvolvimento do córtex pré-frontal, com a supressão de sinapses redundantes sobreproduzidas na infância e início da adolescência. Em conjunto com um aumento da mielinização [38], estas alterações estão na base de uma neurotransmissão mais eficiente [39]. Falhas neste desenvolvimento podem estar envolvidas em determinadas patologias psiquiátricas [40]. Ao nível da neurotransmissão várias são as diferenças verificadas. Ao nível da via da dopamina, ocorrem picos deste neurotransmissor antes da sua redução para os níveis do adulto [41]. Na via da serotonina, apesar de atingir os níveis do adulto previamente à puberdade [42], ocorrem alterações ao nível do transportador SERT, estando mais expresso na adolescência em áreas que não são consideradas serotoninérgicas [43], assim como o recetor 5-HT_{1A} encontra-se subexpresso neste período [44]. Este desequilíbrio entre os dois neurotransmissores poderá estar na origem da maior prevalência de comportamentos de risco

na adolescência [45], com alterações na inibição e na regulação da avaliação do risco e recompensa [36]. Este período é particularmente sensível às alterações nos níveis de serotonina, uma vez que níveis demasiado altos ou demasiado baixos reduzem o desenvolvimento sináptico [46]. Um défice de serotonina, em ratos, provoca a perda permanente de sinapses no hipocampo [47], ao passo que níveis elevados de serotonina diminuem a atividade metabólica no córtex pré-frontal [48]. A nível cognitivo, o comportamento sofre profundas alterações durante esta fase, com evolução intelectual e social. Supõe-se que este desenvolvimento provenha do desequilíbrio resultante da maturação do sistema límbico e do córtex pré-frontal. Este, apenas apresenta desenvolvimento completo na terceira década de vida, levando a uma maior vulnerabilidade neuronal para comportamentos emocionais, associados à tomada de decisões, ao julgamento e ao cálculo dos riscos [49].

ii) sintomatologia diferenciada

Não só este período temporal é de maior instabilidade, como também o diagnóstico pode tornar-se difícil. Enquanto que a depressão *major* em adultos é bem conhecida do ponto de vista científico, nomeadamente no que concerne ao reconhecimento dos sintomas, na depressão pediátrica não só há menos estudos, quer pelo menor financiamento, quer pela menor população afetada, como os sintomas, pela sua heterogeneidade, podem ser interpretados como provenientes de diversas condições e até mesmo não estarem presentes nesta população. Na população adulta, a depressão pode ser detetada por alterações nos hábitos alimentares, no ritmo circadiano e atraso psicomotor. Porém, na população pediátrica situações como insucesso escolar e dificuldades de aprendizagem, receio e tentativa de evitar a frequência à escola, mau comportamento ou comportamento delinquente e até sintomas de doenças físicas, sem evidência de patologia, podem indicar um quadro depressivo. Estas situações são comuns a várias condições patológicas e até associadas ao período de crescimento, podendo, no entanto, estar na base de um quadro de depressão mascarada [2].

iii) riscos a longo prazo

Verifica-se uma forte associação entre um início precoce de desenvolvimento de uma patologia do humor com o desenvolvimento a longo prazo de outras patologias desta classe, expondo a importância do acompanhamento a estas crianças. A fase aguda da depressão

apresenta efeitos negativos nos domínios pessoal, social e educacional. A longo prazo, os indivíduos cuja depressão teve início no período pediátrico podem ser objeto de elevadas taxas de recorrência e, por conseguinte, elevada probabilidade de se tornar uma condição crónica [2]. Os principais *outcomes* negativos a longo prazo são a ansiedade, o abuso de substâncias, o suicídio [50], défices de atenção e hiperatividade [51] e problemas de saúde físicos [52].

iv) eficácia e segurança dos ISRS em pediatria

Nas últimas décadas, a eficácia e segurança dos antidepressivos e, mais concretamente dos ISRS, na população pediátrica tem vindo a ser questionada [2]. Estes fármacos foram associados não só a efeitos paradoxais, com o aumento de ideações suicidas, mas também a uma falta de eficácia geral e fraca tolerabilidade nesta população. Apesar dos efeitos adversos físicos, emocionais ou comportamentais [53] demonstrados, os dados clínicos para auferir a causalidade destes, nem sempre foram conclusivos [54].

Desta forma, a depressão pediátrica assume particular relevo no que diz respeito à saúde global da população, não só pelas possíveis falhas no diagnóstico, podendo dar origem a *outcomes* extramente negativos, mas também pelo impacto desta patologia na sociedade e nos adultos do futuro.

4. Prescrição e *Guidelines* de Tratamento da Depressão Pediátrica

4.1. Terapêutica Farmacológica

A terapêutica farmacológica para o tratamento da depressão baseia-se em três grandes categorias: Antidepressivos Tricíclicos, Inibidores da Monoamina Oxidase (iMAO) e os inibidores seletivos de recaptção de monoaminas: ISRS, Inibidores Seletivos da Recaptção de Noradrenalina (ISRN) e Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN). O mecanismo farmacológico destes fármacos baseia-se no aumento de monoaminas na fenda sináptica [55]. Os antidepressivos tricíclicos, apesar de eficazes no tratamento sintomático da depressão em adultos, não são eficazes na depressão em crianças e adolescentes, não demonstrando diferenças significativas contra o placebo [56, 57]. Estes e os iMAO estão associados a mais reações adversas, nomeadamente casos de *overdose* e, no caso particular dos iMAO, reações adversas resultantes da ingestão de alimentos ricos em tiramina

[58]. Atualmente, os ISRS são os fármacos que garantem eficácia e maior segurança para o tratamento da depressão *major* moderada a grave, independentemente da idade do doente [59].

Os ISRS atuam através do bloqueio do transportador SERT da serotonina, impedindo a recaptação deste neurotransmissor. Por conseguinte, aumenta a sua disponibilidade na fenda sináptica [2]. No entanto, o aumento da disponibilidade de serotonina na fenda sináptica poderá levar à menor libertação do neurotransmissor pelos recetores 5-HT_{1A}, por *feedback* negativo [60], estando associado à dessensibilização dos recetores a longo prazo [61]. Estudos recentes indicam que este não é o único mecanismo de ação, uma vez que estes antidepressivos aumentam também a neurogénese ao nível do hipocampo [62]. Acredita-se, assim, que a possível melhoria da comunicação entre as partes do cérebro afetadas pela depressão possa estar relacionada com as semanas necessárias para verificar efeitos clínicos dos antidepressivos [63].

A classe dos antidepressivos do tipo ISRS inclui os fármacos fluoxetina, sertralina, paroxetina, escitalopram, citalopram e fluvoxamina. Apesar de atuarem pelo mesmo mecanismo de ação, possuem diferenças significativas ao nível da farmacodinâmica e farmacocinética [60], pela diferente atuação nos vários recetores 5-HT. Para a população pediátrica, em Portugal, os únicos ISRS com esta indicação aprovada são a fluoxetina e a sertralina [64]. A fluoxetina, para além do efeito na recaptação da serotonina, inibe também a recaptação de noradrenalina e crê-se que atue como antagonista dos recetores 5-HT_{2c}, responsáveis por efeitos ansiogénicos e associados à regulação do peso. A sertralina, para além de inibir a recaptação de serotonina, inibe a recaptação de noradrenalina e tem atividade sigma que, apesar de reduzida, poderá estar envolvida na amplificação da resposta a sistemas biológicos por ação dopaminérgica e GABAérgica e, por conseguinte, em melhorias na aprendizagem, memória, cognição e humor [65].

A associação concomitante de ISRS com terapias cognitivas, comportamentais e psicoterapia apresenta, em alguns casos, melhores resultados do que apenas a terapêutica farmacológica. No entanto, alguns estudos apresentam dados contraditórios relativamente a esta eficácia, para além de que a segurança psicoterapêutica e efeitos adversos destas terapias não se encontram definidos por ensaios clínicos [66].

4.2. Orientações e Guidelines

Os ISRS e, neste caso, a fluoxetina e a sertralina, devem ser utilizados apenas na depressão moderada a grave, tendo sempre por base a avaliação individual do contexto de cada doente pediátrico. A fluoxetina deverá ser o antidepressivo de primeira linha [67]. Os primeiros efeitos poderão ser observados uma a duas semanas após o início do tratamento, sendo que poderão apenas surgir na quarta à oitava semana. Poderá ser necessário titular a dose em intervalos de três a quatro semanas para uma dose eficaz e tolerável [68]. Na ausência de resposta com a dose máxima do primeiro antidepressivo prescrito, deverá ser iniciado outro ISRS [69]. Após o início da remissão, o doente deve ser acompanhado de três em três meses e manter a terapêutica de seis meses a um ano de estabilidade [70,71]. A descontinuação da terapêutica deve ser gradual durante um a dois meses para evitar efeitos adversos como agitação, tonturas, náuseas, cefaleias e fadiga [72], assim como para diminuir o risco de recaída [73].

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) publicou recentemente novas *guidelines* para a identificação e gestão da depressão em crianças e adolescentes dos cinco aos dezoito anos [74]. Nestas, indica que o tratamento farmacológico só deve ser iniciado em caso de depressão grave ou, em casos de depressão ligeira a moderada, o acompanhamento primário em estilo de vida (exercício físico regular, dieta variada e educação para o sono, higiene e gestão de ansiedade) e psicoterapia falhem. Nestes casos, a fluoxetina deverá ser a primeira linha farmacológica, acompanhada de psicoterapia. Em circunstâncias de intolerabilidade ou de não ocorrer resposta clínica à fluoxetina, a sertralina é a segunda linha. Os doentes devem ser monitorizados regularmente para o possível surgimento de efeitos adversos, nomeadamente o aumento de ideias suicidas. Em período de remissão (menos de dois sintomas e funcionamento total por, pelo menos, oito semanas), uma criança que se encontre a recuperar de um primeiro episódio depressivo deve ser acompanhada regularmente durante um ano. Se esta se encontrar a recuperar de um episódio recorrente, deve ser acompanhada regularmente durante dois anos. O sistema de saúde deve providenciar às crianças e adolescentes cuidados psiquiátricos integrados.

A Ordem dos Médicos recomenda a não utilização de ISRS em primeira linha de intervenção no tratamento de depressões ligeiras em crianças e adolescentes. Esta premissa baseia-se na menor eficácia desta terapêutica na população pediátrica, comparativamente à população adulta. Assim, dever-se-á optar por uma análise do quadro psicossocioeconómico no qual a criança está inserida, nomeadamente o suporte parental existente e adequar a

intervenção psicopedagógica a cada caso [75].

A Direção-Geral da Saúde (DGS) publicou uma norma para a terapêutica farmacológica da depressão *major* e recorrência desta no adulto [76], onde divide a estratégia terapêutica em três fases: a fase aguda, onde se inclui a farmacoterapia e restantes intervenções, a fase de continuação onde o objetivo é manter o doente assintomático e a fase de manutenção, cujo objetivo é evitar recorrências. Se ao fim de seis semanas não se verificar uma diminuição em 50 % na intensidade dos sintomas, deve ser considerada a hipótese de alterar o antidepressivo. A saúde mental infantil e juvenil está consagrada noutra norma [77], a par de outras orientações para esta população.

Independentemente da proveniência das diretrizes de tratamento, o objetivo final é garantir o melhor rácio benefício-risco para esta população, reduzindo ao máximo o período agudo da doença, assim como o risco de recaídas.

5. Enquadramento Regulamentar de Medicamentos para Uso Pediátrico

5.1. Eficácia e Segurança dos Antidepressivos em Pediatria

Em 2003, a *Food and Drug Administration* (FDA) emitiu um alerta referente à possível associação entre ideações suicidas e a utilização concomitante de ISRS em crianças e adolescentes, mais concretamente com a paroxetina [25]. O mesmo alerta foi transmitido pela autoridade regulamentar do Reino Unido, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA). Deu-se, assim, início à análise de vários ensaios clínicos realizados na população pediátrica com antidepressivos do tipo ISRS [54], a par de estudos fármaco-epidemiológicos na Europa, Estados Unidos da América (EUA) e Austrália [78], por forma a verificar esta questão. Nos EUA, todos os antidepressivos passaram a incluir uma indicação na sua rotulagem conhecida como o *black-box warning* com a informação “os antidepressivos aumentam o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças e adolescentes com depressão *major* e outras patologias psiquiátricas.”. O *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), em 2004, emitiu uma diretriz a clínicos, utentes e pais, referindo que durante as investigações aos ISRS, estes não seriam permitidos na UE para o tratamento de depressão e distúrbios de ansiedade em crianças e adolescentes. Estava, deste modo, em curso, a avaliação da eficácia e segurança dos antidepressivos nesta população. A FDA realizou uma meta-análise de vinte e quatro ensaios clínicos controlados e aleatorizados de curta duração em crianças e adolescentes a tomar ISRS. Verificou-se, nesta, um aumento de 2 % para 4 % dos relatos de

ideação ou de tentativas de suicídio em relação ao placebo. Várias foram as teorias para justificar o facto de os antidepressivos causarem o aumento das ideias suicidas quando a depressão seria a causa destas [54]. A ativação comportamental (aumento da impulsividade, agitação, acatisia, ansiedade e insónia) desenvolvida em 3 % a 8 % das crianças e adolescentes que tomam ISRS, o síndrome de ativação (aumento da atividade previamente à melhoria), o facto de uma parte da população em causa sofrer de doença bipolar, na qual a primeira manifestação é depressiva e, portanto haver um diagnóstico incorreto no qual a utilização de antidepressivos pode originar uma viragem mista, com maior risco de suicídio e ainda a probabilidade de não adesão à terapêutica ou a resistência a esta por fatores epigenéticos [73], são exemplos das teorias elaboradas para justificar a ausência de resposta.

Dos estudos realizados nos ISRS, apenas a fluoxetina demonstrou um rácio benefício-risco positivo, apresentando 50 % a 60 % de redução da gravidade dos sintomas contra 30 % a 40 % verificado no placebo [79]. Deve, ainda assim, ocorrer uma monitorização da ideiação suicida em fases precoces do tratamento. Dos vinte ensaios clínicos que decorreram entre 1990 e 2006, abrangendo cerca de 4000 crianças, todos tiveram o seu *outcome* primário negativo [80].

Com esta problemática presente, elevaram-se inúmeras questões, quer no campo científico, quer nos *media*, relativamente à condução devida dos ensaios clínicos e respetivos procedimentos para divulgação de informação [81], pela falta de segurança que estes medicamentos aprovados apresentaram após a sua autorização de comercialização.

5.2. Regulamento Pediátrico (CE) n.º 1901/2006

Previamente à aprovação do Regulamento Pediátrico atualmente em vigor, em 2007, a ausência de estudos rigorosos e adequados na população pediátrica colocava em causa não só a segurança dos doentes, mas também a devida eficácia da terapêutica. A prescrição era feita de acordo com a experiência do clínico e não por resultados positivos provenientes de ensaios clínicos, utilizando-se, regularmente, medicamentos autorizados em adultos em *off-label* com adaptação da dosagem e forma farmacêutica. A ausência de ensaios clínicos na população pediátrica era fundamentada na ética e na proteção dos menores, a par da ausência de investimento por parte da indústria, dadas as especificações da população e heterogeneidade de características que esta apresenta. Os escassos estudos existentes tornavam-se, deste modo, uma enorme problemática ao desenvolvimento adequado de medicamentos pediátricos [82]. Apesar de já existir alguma regulamentação, as indicações existentes neste âmbito

apresentavam-se claramente insuficientes. Surge, assim, a necessidade premente de regulamentar e harmonizar os medicamentos autorizados para comercialização com indicações pediátricas. Desta forma, surgem, em 2006, diretrizes da EMA com o principal objetivo de garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos a utilizar na população pediátrica, fomentando os estudos clínicos nesta população de forma ética e regulada [83].

O Regulamento Pediátrico, elaborado pelo Parlamento Europeu e pelo CHMP, pretende ser o documento orientador não só das entidades reguladoras, mas também dos requerentes. Os seus primordiais objetivos são incentivar e facilitar o desenvolvimento e disponibilidade de medicamentos para a população pediátrica, garantir a elevada qualidade destes e incentivar, a longo prazo, que os medicamentos utilizados em pediatria estejam especificamente autorizados para tal, com formulações apropriadas à idade e com ensaios clínicos elaborados com o devido rigor ético, sem sujeitar crianças a ensaios desnecessários [82,83]. Os ensaios clínicos realizados na população pediátrica estão sujeitos a *guidelines* orientadoras do processo de investigação, por forma a garantir resultados clínicos de confiança e de modo a proteger as crianças envolvidas nos estudos, garantindo a sua segurança, seja através do desenho do ensaio, seja através da formulação em si [84]. A nível regulamentar, este documento estabelece o Comité Pediátrico (PDCO) como responsável superior pelo acompanhamento de todas as questões relacionadas com medicamentos para uso em pediatria e também uma nova categoria de submissão de pedido de autorização de introdução no mercado (AIM), a *Paediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA). A PUMA é específica para medicamentos com indicação pediátrica e objetiva a estimulação da investigação e desenvolvimento nesta área. Este tipo de pedido poderá ser feito em medicamentos já aprovados em adultos que perderam o direito de propriedade intelectual, em medicamentos utilizados em *off-label* em crianças ou em medicamentos inovadores para utilização pediátrica. Este tipo de pedido segue um *Paediatric Investigation Plan* (PIP) previamente acordado e, como tal, implica a realização de estudos e a respetiva verificação através de um *Compliance Check*, a par de um plano de gestão de risco que detalha o acompanhamento a nível de eficácia e possíveis reações adversas no período pós aprovação. Apesar de, de acordo com os dados de 2017, o número de pedidos submetidos com PUMA ser notoriamente inferior ao perspectivado [82,83] a submissão de pedidos de medicamentos para utilização pediátrica aumentou com a implementação do Regulamento Pediátrico (Figura 1) [82].

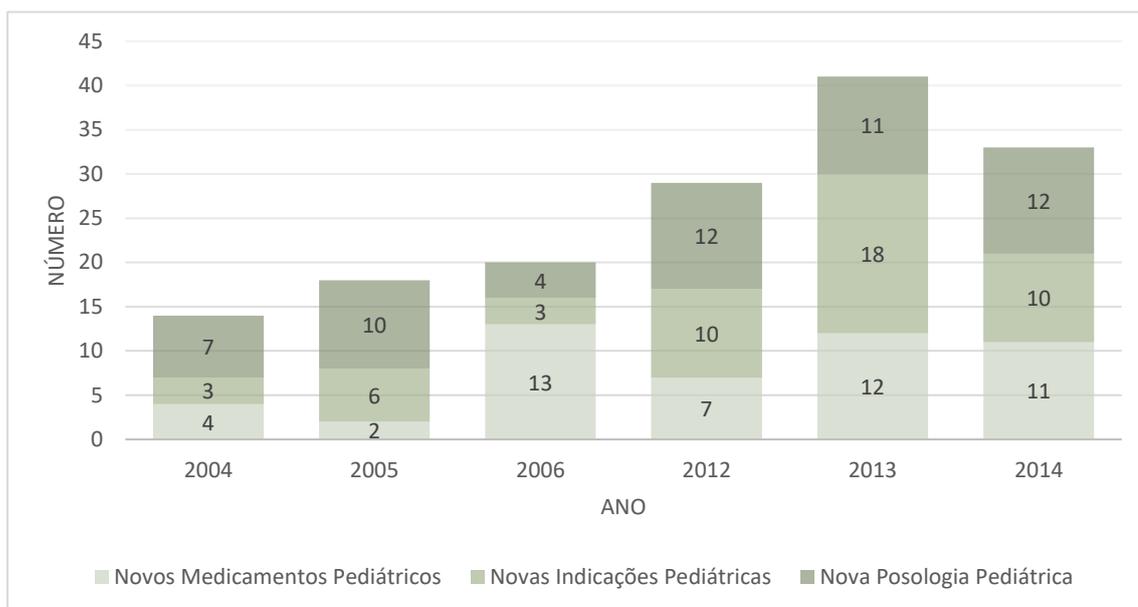


Figura 1 | Número de novos medicamentos, indicações e posologia pediátricas antes e após a implementação do Regulamento Pediátrico em 2007. (Adaptado de EMA (2016) [82])

5.2.1. Comité Pediátrico

O PDCO é um comité científico, multidisciplinar, pertencente à EMA e que é responsável pelas matérias do âmbito dos medicamentos para utilização na população pediátrica. Nas suas competências, inclui-se a responsabilidade de avaliar e aprovar os PIP e as isenções e diferimentos dos processos [85]. É igualmente responsável por analisar os dados obtidos dos PIP, apreciar e providenciar opiniões de carácter científico quanto à qualidade, segurança e eficácia de um medicamento para utilização na população pediátrica, a pedido do CHMP ou de uma Autoridade Regulamentar de um Estado Membro da EU. Este comité, providencia ainda aconselhamento aos Estados-Membro quanto aos dados recolhidos através de questionários de medicamentos para uso pediátrico, aconselhamento e acompanhamento no desenvolvimento da Rede Europeia da Investigação Pediátrica da EMA (Enpr-EMA), aconselhamento à EMA e à Comissão Europeia em matérias relativas a medicamentos de uso pediátrico, sendo responsável pela respetiva comunicação da investigação e desenvolvimento disponíveis, e é ainda responsável por elaborar e atualizar regularmente um inventário das necessidades farmacoterapêuticas na população pediátrica [83,85,86].

Deste Comité fazem parte cinco elementos do CHMP, um elemento de cada Estado Membro, se este ainda não estiver representado, através da sua autoridade reguladora nacional, nos elementos provenientes do CHMP, três elementos representativos dos

profissionais de saúde, indicados pela Comissão Europeia após *public call*, e três elementos representativos dos doentes, indicados pela Comissão Europeia após *public call*. Estes têm, para além da capacidade de convidar elementos externos com elevada experiência, a responsabilidade de consultar a opinião e ponto de vista de crianças e adolescentes relativamente aos estudos clínicos a realizar, em consonância com a Convenção dos Direitos das Crianças que prevê este direito da população pediátrica [87]. Na discussão com estas, podem ser debatidas as necessidades terapêuticas, os *endpoints* clínicos, o desenho do ensaio e preferências de terapêutica, como a via de administração e a posologia [88]. A composição do PDCO pretende abranger as várias áreas científicas de interesse, nomeadamente o desenvolvimento farmacêutico, a medicina pediátrica, a medicina geral, a farmácia pediátrica, a farmacologia pediátrica, a investigação pediátrica, a farmacovigilância, a ética e a saúde pública [83,89].

5.2.2. Plano de Investigação Pediátrica

Para que um medicamento possa ser autorizado na UE com indicação para utilização na população pediátrica, é necessário que o *dossier* do pedido de AIM inclua resultados de estudos efetuados nesta, de acordo com o PIP definido. O PIP tem como primordial objetivo definir, pormenorizadamente, a calendarização e os parâmetros dos estudos a serem conduzidos. Objetiva-se, assim, a obtenção dos dados necessários para fundamentar a indicação pediátrica, com formulações apropriadas à idade e nos subgrupos pediátricos relevantes. Este é proposto pelo requerente e terá que ser aprovado pelo PDCO da EMA, previamente à submissão. O *Compliance Check*, isto é, a verificação do cumprimento dos pontos mencionados no PIP em termos de recolha de dados e *timelines*, é realizado pela EMA num procedimento centralizado ou pela autoridade reguladora nacional, nos restantes tipos de procedimento, sendo que o mesmo pode ser solicitado ao PDCO. O *Compliance Check* pode ser realizado previamente à submissão ou aquando da submissão, como parte integrante da validação do processo. É preferível que o *Compliance Check* seja submetido previamente ao restante processo, por forma a não atrasar o processo de validação [86,90].

Caso o PIP não seja cumprido, o *Compliance Check* é negativo e o processo não será validado. Desta forma, com o avançar dos estudos, caso, se verifique que alguns parâmetros consagrados no PIP não serão contemplados, deverá ser solicitada ao PDCO uma alteração ao PIP com as respetivas justificações para o pedido. O PDCO analisará o processo e decidirá se a alteração ao PIP é justificável [83,86].

5.2.3. Diferimento e Isenção

A EMA poderá dispensar o PIP ou interromper o seu desenvolvimento quando este não é apropriado ou necessário, ou até haver dados suficientes de eficácia e segurança do medicamento na população adulta.

O diferimento ocorre caso não existam dados suficientes para submeter a indicação pediátrica. Desta forma, se comprovado com dados científicos de falta de eficácia e segurança, o PDCO poderá diferir o início ou conclusão do PIP ou de alguns dos seus parâmetros. Este adiamento prevê que os estudos clínicos apenas decorram com as condições éticas e de segurança requeridas, sendo que o processo apenas é retomado quando estas se verificarem. Resultados clínicos positivos, podem, contudo, existir para a população adulta, podendo o medicamento ser aprovado para esta população. Mesmo que alguns parâmetros do PIP sejam diferidos, os que prosseguem no plano definido pelo PIP estão sujeitos a um *Compliance Check* parcial. Para os parâmetros diferidos terá que ser efetuado um relatório anual, explanando o progresso destes, até ao PIP estar completo. O número e extensão temporal dos diferimentos podem causar problemas ao nível do desenvolvimento do medicamento, na medida em que períodos temporais longos poderão implicar a aprovação do medicamento na população adulta, levando à sua utilização em pediatria em *off-label* ou a perda da recompensa, caso o período de proteção já tenha cessado [82].

Alguns medicamentos ou classes de medicamentos são isentos do PIP, principalmente para evitar a condução de estudos não éticos e desnecessários na população pediátrica. Existem classes de medicamentos especificamente isentas pelo facto de serem direccionados para condições que não afetam a população pediátrica, por ausência de efetividade ou segurança ou por ausência de benefício terapêutico comparativamente a outras terapêuticas já disponíveis para esta população. A isenção do PIP poderá recair em subgrupos populacionais, indicações terapêuticas ou ambas as situações em simultâneo. Aos medicamentos genéricos, aos medicamentos biológicos similares, aos medicamentos autorizados através do procedimento de uso bem estabelecido, aos medicamentos homeopáticos e aos medicamentos tradicionais à base de plantas, não é exigido PIP. A EMA detém uma lista com todas as isenções, sendo atualizada regularmente e tornada pública. Todavia, um fármaco que atue numa doença específica que não exista em pediatria, não é automaticamente isento do PIP, visto que poderá ser benéfico nesta população numa diferente patologia. Em 2015, as classes de isenções foram revistas por forma a limitá-las. Atualmente, a isenção do PIP apenas é possível através da submissão de um pedido ao PDCO, expondo os motivos para este [83].

5.2.4. Incentivos, Recompensas, Obrigações

Tendo em consideração os gastos envolvidos na investigação, desenvolvimento e acompanhamento pós introdução no mercado deste tipo de medicamentos, e de forma a colmatar o fraco investimento por parte das indústrias neste setor, o Regulamento Pediátrico vem estipular um sistema de recompensas por forma a que ocorra a recuperação desse mesmo investimento. As recompensas poderão ser de duas tipologias: a extensão do Certificado de Proteção Suplementar ou a recompensa do medicamento órfão, ambos com o primordial objetivo de adiar a introdução no mercado de medicamentos concorrentes.

O Certificado de Proteção Suplementar consiste num apoio ao proprietário da patente pelo período em que este já a detém, mas não pode ainda comercializar o medicamento por ainda não ter sido aprovado o pedido de AIM. Com a duração até ao máximo de cinco anos, pode ter um prolongamento adicional de seis meses, sendo aplicável a novas indicações (como a indicação pediátrica), novas formas farmacêuticas ou novas vias de administração de um medicamento já aprovado, desde que sob os mesmos direitos de propriedade intelectual. Caso seja um medicamento órfão, o período de comercialização exclusiva será de dois anos adicionais aos dez já atribuídos pelo regulamento dos medicamentos órfãos. Para a obtenção destas recompensas, caso a indicação pediátrica seja aprovada, é exigida a apresentação de todos os parâmetros incluídos no PIP, a comercialização do medicamento em todos os Estados-Membro e a disponibilização da informação relevante dos resultados dos estudos. Em ambos os casos, uma vez que a recompensa é providenciada pela realização dos estudos e não pelos seus resultados, esta deverá ser de igual modo concedida, mesmo que a indicação pediátrica não seja aprovada [83].

O PDCO providencia, ainda, aconselhamento científico gratuito a quaisquer questões relacionadas com o desenvolvimento de medicamentos pediátricos. Os medicamentos já autorizados e sem certificado complementar de proteção que pretendam incluir a indicação para uso pediátrico ou inovadores com indicação pediátrica exclusiva têm um pedido de autorização particular, a PUMA, e possuem um período de dez anos de proteção de dados e oito anos de comercialização exclusiva. Adicionalmente, o requerente poderá submeter o procedimento como centralizado, com isenção parcial de pagamentos por um ano [91].

Por forma a ter acesso às recompensas providenciadas, os requerentes e titulares de AIM têm que satisfazer alguns requisitos. Para medicamentos já autorizados e cujo PIP permita a introdução da indicação pediátrica, o titular da AIM terá que comercializar o medicamento num prazo de dois anos após a atribuição do certificado de AIM com esta indicação. Para além

disto, após a autorização de comercialização, o titular tem que reportar anualmente o desenvolvimento dos parâmetros diferidos, o RCM e FI têm que refletir os resultados dos estudos conduzidos de acordo com o PIP definido, o certificado de AIM tem que conter a indicação da conformidade do PIP e o medicamento tem que ser aprovado em todos os Estados-Membro, tal como já mencionado [83,86].

5.3. Plano de Ação em Pediatria

Em 2018, a EMA e a Comissão Europeia estabeleceram um Plano de Ação conjunto para apoiar o desenvolvimento de medicamentos para uso na população pediátrica. Os principais objetivos assentam no aumento da eficiência do Regulamento Pediátrico e no aumento da disponibilidade de medicamentos para esta população, tendo por base o relatório, elaborado pela EMA, pelo PDCO e pela Comissão Europeia, de análise aos dez anos de aplicabilidade do regulamento. Neste relatório verificou-se o aumento das aprovações de medicamentos para esta população, assim como o aumento do número de PIP finalizados e, por conseguinte, uma avaliação positiva na implementação do relatório. No entanto, permanecem ainda dificuldades no desenvolvimento de medicamentos para patologias específicas desta população ou que apresentam diferentes manifestações em adultos e crianças. Estes casos apresentam maior tempo para desenvolvimento e comercialização, comparativamente aos medicamentos para a população adulta [84].

Desta forma, o Plano de Ação encontra-se alicerçado em cinco setores: identificar as necessidades médicas da população pediátrica (áreas onde deverá ocorrer maior investimento na investigação e desenvolvimento), solidificar a cooperação entre as estruturas com poder decisor através de protocolos, assegurar a conclusão atempada dos PIP (através da otimização dos programas de desenvolvimento e maior suporte aos ensaios clínicos realizados), melhorar o tratamento dos PIP submetidos, através de uma visão mais pragmática e individualizada, e aumentar a transparência dos medicamentos pediátricos, com a divulgação da informação científica subjacente a estes [82-84].

5.4. Intercolaboração

A nível europeu, a Enpr-EMA é uma rede de centros de investigação de reconhecido mérito que realiza estudos clínicos na população pediátrica. É seu objetivo centralizar a informação e desenvolvimento, através do auxílio no desenvolvimento dos PIP e através do

recrutamento de indivíduos para os ensaios clínicos a realizar. A EMA é responsável por providenciar apoio às atividades realizadas, garantir o intercâmbio de informações entre parceiros da rede e providenciar informação aos parceiros e entidades externas [92].

A nível internacional, a EMA colabora com vários parceiros no âmbito dos medicamentos para uso pediátrico, nomeadamente a FDA. O protocolo estipula a troca de informações quanto às submissões e desenvolvimento, fomentando o progresso global nesta área através de teleconferências em formato de fórum de discussão. A este *cluster* pediátrico já se juntaram as autoridades regulamentares do Japão, do Canadá e da Austrália [82]. A parceria da EMA com a OMS e, por conseguinte, com a Rede de Regulação de Medicamentos Pediátricos desta estrutura, tem como intuito a promoção da qualidade e disponibilidade de medicamentos para uso pediátrico [93].

5.5. Antidepressivos em Pediatria

Quer pela especificidade a nível fisiológico, quer pela heterogeneidade deste grupo populacional ao longo do período de desenvolvimento, a população pediátrica tem que ser analisada com base nas suas características únicas. É, deste modo, necessário realizar ensaios clínicos específicos em pediatria, que sigam as *guidelines* para a investigação clínica nesta população. A abrangência de um largo espectro de idades implica a definição de subgrupos, por forma a assegurar não só a eficácia e segurança dos fármacos na população alvo, mas também o desenvolvimento de formas farmacêuticas apropriadas à idade e nível de desenvolvimento [94].

O PDCO, de acordo com as suas competências, é responsável por averiguar as principais necessidades farmacoterapêuticas na população pediátrica, com o objetivo de identificar possíveis oportunidades de desenvolvimento [95]. Dentro das várias áreas terapêuticas são listados fármacos que poderão ser alvo de investigação e desenvolvimento na população pediátrica, a par dos critérios para os quais há maior necessidade de investigação. No caso da área psiquiátrica, de momento, não se encontra nenhum fármaco antidepressor listado [96]. Contudo, o relatório do questionário dos usos pediátricos de medicamentos na Europa, que pretendia averiguar, de uma forma global, a utilização de medicamentos não autorizados nesta população e, por conseguinte, identificar potenciais necessidades terapêuticas, coloca os antidepressivos no grupo das classes terapêuticas mais utilizadas *off-label* e a depressão como uma das doenças mais negligenciadas na população pediátrica [97-99]. A Tabela I mostra que, apesar de as doenças mentais serem as que apresentam maior

disability-adjusted life year (DALY), não são as que apresentam mais medicamentos aprovados. Para 2019, o plano de trabalho do PDCO inclui a avaliação da toxicidade incluída nos PIP dos fármacos modeladores do sistema nervoso central em jovens e respetiva publicação dos *outcomes*, no que concerne a estes fármacos, demonstrando a importância para a saúde deste tema [100].

Tabela 1 | Comparação entre a carga global de doença em crianças com menos de 15 anos e os PIP acordados/novas indicações pediátricas na UE em 2012. (Adaptado de EMA (2006) [82])

Classificação	Área Terapêutica	DALYs Total	PIPs Acordados	PIPs Completos	Novas Indicações Pediátricas
1	Doenças Mentais e do Comportamento	20 %	3 %	2	2
2	Patologias Neonatais	14 %	2 %	1	1
4	Doenças Respiratórias	10 %	5 %	7	6
5	Doenças Musculoesqueléticas	9 %	1 %	1	0
6	Doenças Autoimunes, do Sangue e Endócrinas	6 %	20 %	18	14
8	Patologias Neurológicas	5 %	7 %	3	2
9	Doenças Parasitárias e Infeciosas/Infeções Respiratórias	5 %	22 %	23	23
10	Neoplasmas Malignos	5 %	13 %	5	2
TOTAL		100 % (8.050)	100 % (645)	87	68

6. Problemática Atual

6.1. A Variabilidade da Doença

Novos estudos vieram permitir inferir que a depressão *major* assenta em inúmeros fatores causais, envolvendo assim, parâmetros genéticos, biológicos e ambientais que culminam no défice de neurotransmissores já conhecido [101]. Nesta interação complexa, multifatorial e sem hierarquização, os aspetos predisponentes e perpetuantes da doença não são definidos, culminando em variados tipos de depressão. Assim, em alguns casos, o fator genético é o responsável pelo surgimento da doença, ao passo de que noutros, a doença só

surge se um certo fator ambiental (contexto psicológico, social, económico ou cultural) a desencadear [23].

Adicionalmente, no século XX ocorreram inúmeros avanços ao nível do tratamento das doenças do foro psiquiátrico, com o surgimento dos antidepressivos tricíclicos e iMAO, seguidamente dos ISRS. Estes últimos, apresentam melhoria ao nível dos efeitos adversos, mas a sua efetividade, com algumas exceções, não é superior aos primeiros, não existindo evidência significativa de diminuição da morbidade e mortalidade associadas a este tipo de patologias nas últimas décadas [23].

Existindo, atualmente, duas gerações de antidepressivos, urge o desenvolvimento de medicação que consiga ter um maior grau de efetividade para esta classe populacional, indo de encontro às especificações genéticas complexas que cada doente possui e, assim, garantir uma efetividade superior, a longo prazo e, essencialmente, mais segura.

6.2. Ausência de Estudos a Longo Prazo

A depressão é uma doença que se prolonga por um extenso período de tempo na sua fase aguda, com sintomas bem marcados que podem perdurar e tornar-se persistentes. Estes, na qualidade de sintomas residuais, têm profundo impacto na qualidade de vida dos doentes, aumentando a probabilidade de recorrência da patologia [102]. Os problemas do foro cognitivo afetam 85 % a 94 % dos doentes com depressão *major* e 39 % a 44 % dos doentes em período de remissão [103]. Caracterizam-se por dificuldades de raciocínio e concentração e problemas em tomar decisões [1], causando perda de funcionalidade mental a longo prazo. Um episódio depressivo é responsável por alterações no cérebro, sendo que estas, quando ocorrem num adolescente, apresentam menor reversibilidade quando comparadas às alterações verificadas no cérebro de um adulto [46]. Num adulto, a administração crónica de um antidepressivo causa alterações estruturais e funcionais compensatórias [104], que retomam o estado inicial após a cessação da terapêutica. Em modelos animais jovens, o fármaco é assimilado pelo cérebro imaturo, altera o desenvolvimento deste através da sua incorporação no fenótipo e, por conseguinte, produz alterações permanentes [105]. A cessação da terapêutica é, desta forma, compreendida como um estado de déficit de neurotransmissores [46]. Assim, estas alterações podem ter efeitos neuronais a longo prazo, nomeadamente estarem na origem das elevadas taxas de recorrência sem contacto com um novo episódio de *stress proximal* [5], para além de estarem associadas ao desenvolvimento de outras patologias mentais, como o abuso de substâncias [106].

O período pediátrico é extremamente rico em neurodesenvolvimento e este ocorre por resposta a estímulos fisiológicos e ambientais do meio envolvente, numa etapa do crescimento particularmente sensível a estes. Assim, a utilização de antidepressivos nesta época gera alguma discórdia entre vários autores pelos potenciais efeitos da terapêutica no desenvolvimento neuronal [46]. Alguns estudos em modelos animais têm vindo a mostrar efeitos ansiogénicos e depressivos causados por antidepressivos do tipo ISRS em murganhos adolescentes e cujos efeitos desaparecem após a descontinuação da terapêutica [107] ou permanecem na vida adulta [108]. A serotonina está envolvida no desenvolvimento sináptico, sendo que em ratos, níveis reduzidos deste neurotransmissor na adolescência estão associados a défices de aprendizagem na vida adulta [47]. Com a administração de antidepressivos do tipo ISRS, os níveis de serotonina encontram-se aumentados face aos níveis fisiológicos, sendo que, em ratos, poderá estar associado a um desenvolvimento mais lento e com menores ramificações dendríticas no hipocampo [109]. As proteínas do hipocampo de ratos adolescentes tratados com fluoxetina apresentam expressão diferenciada das encontradas em ratos adultos tratados com o mesmo antidepressivo [110], com evidência de alteração na produção de fatores neurotróficos e neuroprotetores e sobreprodução de fatores pró-apoptóticos. Um estudo com ratos tratados com fluoxetina durante todo o período da adolescência associa o tratamento prolongado com antidepressivos a défices a longo-prazo no reconhecimento de objetos e memória espacial, podendo os ISRS estar associados a alterações cognitivas [111].

Apesar de os estudos apresentados terem sido conduzidos em modelos animais e da respetiva dificuldade em relacionar as evidências apresentadas com a população humana, são necessários mais estudos preditores nesta área. Uma investigação mais robusta dos efeitos desta terapêutica administrada em crianças e adolescentes, na vida adulta permitirá avaliar o respetivo rácio benefício-risco pelo impacto a longo prazo de fármacos psicotrópicos no desenvolvimento de um cérebro imaturo.

6.3. Falta de Eficácia da Terapêutica

Após a sua descoberta, os ISRS, foram a grande esperança no tratamento da depressão em todas as faixas etárias, pela sua eficácia semelhante, melhor tolerabilidade e redução dos sintomas adversos sentidos comparativamente às classes de antidepressivos existentes no mercado. Todavia, estudos clínicos sugerem que apenas 60 % dos afetados com depressão moderada a grave respondem aos tratamentos recomendados por NICE e para os que

respondem, 60 % a 77 % desenvolvem um novo episódio depressivo no espaço de cinco anos [66]. No caso da população pediátrica, 31 % a 48 % das crianças não responde à terapêutica [78] e até 25 % experencia reações adversas físicas, emocionais ou comportamentais [53], podendo conduzir a falhas na adesão à terapêutica. A desinibição comportamental e as ideias suicidas são efeitos adversos comuns na população pediátrica com graves repercussões na continuidade do tratamento, nomeadamente no que concerne aos efeitos paradoxais, colocando-se, deste modo, em causa o benefício-risco da terapêutica [112]. Dadas as atuais aprovações, não existe alternativa farmacológica para as crianças e adolescentes que não respondam ou não tolerem os ISRS.

7. Desafios à Inovação

7.1. Farmacogenética

A variabilidade verificada na depressão *major* e respetiva resposta diversa à terapêutica poderá refletir propriedades epigenéticas do organismo. As alterações epigenéticas consistem numa expressão diferenciada de um gene, com a sequência de DNA imutável [113], podendo estas ser herdadas ou induzidas por fatores ambientais [114]. A farmacogenética pretende, assim, estudar estas variações genéticas e a forma como estas afetam a resposta à terapêutica. Deste modo, o conhecimento destas características permitirá o auxílio aos clínicos na prescrição do psicofármaco na dose certa para cada utente, por forma a não só diminuir o tempo de terapêutica, mas também a reduzir as potenciais reações adversas [115].

Os principais alvos da farmacogenética dos antidepressivos em pediatria têm sido os genes que codificam as enzimas metabolizadoras, como o citocromo P450, e os recetores e transportadores das monoaminas [116], envolvidos nas diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos indivíduos à terapêutica. Apesar de já ter sido possível desenvolver *guidelines* para as doses de diversos antidepressivos na população adulta [117], a adaptação destas para a população pediátrica tem sido limitada [118], com resultados com pouca evidência e reprodutibilidade nesta população. Todavia, os estudos existentes até à data englobam um largo espectro de idades (oito aos vinte e cinco anos), estando sujeitos às diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas inerentes ao desenvolvimento, para além de estes apresentarem amostras mais reduzidas comparativamente aos estudos realizados em adultos. Desta forma, mais estudos terão que ser realizados para averiguar se os resultados obtidos até ao momento são fruto do desenho dos estudos ou da não aplicabilidade da farmacogenética na população pediátrica [115].

7.2. Fármacos Multimodais

Com uma melhor compreensão da doença, surge a necessidade de responder aos alvos terapêuticos encontrados. Desta forma, a vortioxetina, um antidepressivo multimodal, manifesta capacidade de atuar em vários alvos, simultaneamente à capacidade de atuar por mecanismos de ação diferenciados. Este fármaco inibe a recaptção de serotonina através do transportador SERT, atua como agonista nos recetores 5-HT_{1A} (responsáveis pela libertação de serotonina), como agonista parcial nos recetores 5-HT_{1B} e como antagonista nos recetores 5-HT_{1D}, 5-HT₇ e 5-HT₃ [102]. Assim, a vortioxetina permite responder à principal problemática dos ISRS a nível do mecanismo de ação, através da libertação contínua de serotonina para a fenda sináptica, ao mesmo tempo que impede a sua recaptção [61].

Este tipo de antidepressivos, atualmente, está apenas autorizado na população adulta quando não há resposta clínica a outros antidepressivos. Para a população pediátrica ainda não existem dados de segurança e eficácia [119]. Alguns ensaios clínicos têm vindo a ser realizados nesta população para averiguar a farmacocinética, segurança e tolerabilidade da vortioxetina nesta população. Num ensaio clínico aberto de seis meses para avaliar a segurança e efetividade da vortioxetina em crianças e adolescentes diagnosticados com depressão *major*, utilizando as mesmas doses utilizadas em adultos (5 mg/dia a 20 mg/dia), verificou-se que estas eram apropriadas, seguras e bem toleradas para a condução de mais estudos clínicos na população pediátrica, sendo que o perfil de efeitos adversos foi semelhante ao verificado na população adulta [120]. A realização de mais ensaios clínicos nesta população com fármacos multimodais poderá ser a nova oportunidade farmacológica para verificar melhor efetividade e segurança dos antidepressivos em crianças e adolescentes, face aos atuais ISRS.

7.3. Saúde Mental e Política em Saúde

Desde o final do século XX e início do presente século que a Saúde Mental tem sido uma crescente preocupação nas políticas mundiais em saúde. Com o Relatório Mundial da Saúde “Saúde Mental: Nova Compreensão, Nova Esperança” da OMS, em 2001, o paradigma do estigma relativo à pessoa com doença mental começou a mudar através do maior conhecimento científico sobre esta [23]. Com o primeiro Plano de Ação Mundial para a Saúde Mental, em 2013, a OMS abordou, de forma global, a doença mental, expondo os seus fatores determinantes e consequências, levando ao estabelecimento de metas criteriosas até 2020. Com esta iniciativa, a OMS estimulou os Estados-Membro a aprovarem, em 2016, a Estratégia Europeia para a Saúde Mental e o Bem-Estar. Assim, cada vez são mais os países que adotam

a Saúde Mental como prioridade nas políticas em saúde. O respeito pelos direitos humanos, a universalidade do acesso aos cuidados de saúde por parte das pessoas com doença mental, a prática com base na evidência científica e o acompanhamento ao longo de toda a vida numa abordagem multissetorial são os fundamentais princípios do documento. Os objetivos até 2020 são aumentar as políticas de cada país com leis inclusivas, promover e proteger os direitos humanos, aumentar os serviços disponíveis, sejam hospitalares sejam de programas de prevenção da doença e promoção da saúde e diminuir as taxas de suicídio. Monitorizar de forma rotineira os indicadores de saúde mental da população permitirá auferir o impacto destas medidas e a melhoria nos *outcomes* em saúde [121].

Portugal definiu, em 2017, o Programa Nacional para a Saúde Mental [122] onde, através de uma análise ao ponto de situação da saúde mental no ano de 2016, estabeleceu as metas a atingir em 2020. Neste estudo, verificou-se não só um aumento no número de registos de utentes com doença mental, mas também um aumento na quantidade de embalagens prescritas por ano. Na população pediátrica foram realizadas ações de sensibilização para a doença mental e prevenção do suicídio em meio escolar, sendo necessário continuar a fomentar os objetivos estipulados pela OMS. Para 2020, pretende-se um maior registo das perturbações mentais, a criação de 500 lugares para crianças e adolescentes nos Cuidados Integrados de Saúde Mental e aumentar o número de ações de sensibilização, assim como reorganizar os Serviços de Psiquiatria da Infância e Adolescência.

8. Conclusão

Numa patologia multimodal como a depressão *major* se apresenta, é crucial que se conheçam as variadas condições, quer a nível fisiopatológico, quer a nível dos sinais físicos que os doentes possam apresentar. A depressão na população pediátrica exige, deste modo, ainda maior cuidado e atenção, não só pela exigência de um diagnóstico muitas vezes dúbio, mas também pelas complicações a longo e médio prazo que esta patologia pode oferecer, nomeadamente ao nível do impacto no neurodesenvolvimento pela plasticidade neuronal aos mais diversos fatores.

Apesar de todas as questões de eficácia, segurança e tolerabilidade levantadas, as terapêuticas aprovadas para o tratamento da depressão *major* em crianças e adolescentes têm benefícios que ultrapassam os potenciais riscos, assim como a probabilidade de um *outcome* negativo é maior comparativamente a uma depressão não tratada. A interrogação quanto ao desenho dos ensaios clínicos na população pediátrica e, por conseguinte, os seus resultados que fundamentavam a introdução no mercado de medicamentos com esta indicação, motivou a EMA a regulamentar este setor de forma mais criteriosa. O Regulamento Pediátrico surge com o primordial objetivo de garantir medicamentos com eficácia, segurança e qualidade na população pediátrica, assim como providenciar incentivos às indústrias que pretendessem iniciar processos de investigação e desenvolvimento em medicamentos pediátricos. Das inúmeras alterações regulamentadas, a criação do PDCO e a obrigatoriedade de um PIP serão as mais evidenciadas, numa sinergia que permite consolidar o propósito do Regulamento Pediátrico. Com a adoção deste regulamento, verificou-se um aumento dos medicamentos aprovados com a indicação pediátrica. Os estudos realizados indicam que os antidepressivos são dos fármacos mais utilizados *off-label* na população pediátrica e, atualmente, as implicações toxicológicas dos fármacos psicotrópicos nos jovens encontram-se em estudo. Contudo, nenhum fármaco desta classe foi aprovado após a entrada em vigor do regulamento, nem consta nas listas das necessidades farmacoterapêuticas elaboradas pelo PDCO.

Atendendo à necessidade de um tratamento global com base em evidência científica teórica e clínica, procura-se, agora uma otimização dos tratamentos, garantindo o menor período de doença aguda e redução máxima da possibilidade de recorrência, com particular cuidado na individualidade e características de cada doente. A farmacogenética assume-se como uma potencial inovação no diagnóstico e tratamento da depressão *major*, não só por permitir maior conhecimento sobre a origem da patologia, permitindo a adequação da terapêutica em eficácia e tolerabilidade a cada caso, mas também pela possibilidade que a

epigenética concede para o desenvolvimento de novas alternativas farmacológicas. A aplicabilidade da farmacogenética no ramo das doenças mentais e, mais concretamente, destas na população pediátrica, implica a realização de mais estudos que garantam efetividade, segurança e qualidade de terapêutica a cada doente. Não obstante, os novos antidepressivos poderão ser a resposta à depressão pediátrica, exigindo, em qualquer caso, uma abordagem integrada com foco na individualidade genética e social.

A saúde mental é um direito humano pois permite que os cidadãos usufruam de uma vida com qualidade e bem-estar. Com um aumento do número e gravidade dos casos de doença mental na população pediátrica em Portugal [123], urge a necessidade de fomentar a inclusão de políticas em saúde que abranjam todos os indivíduos, independentemente do género, idade, estrato social ou origens étnicas. Incentivar a saúde mental é de extrema importância, pois permitirá não só a inclusão das pessoas com doença mental e redução subsequente do estigma social, como contrabalançará na desigualdade de acesso aos cuidados e prevenirá o surgimento destas patologias na sociedade. Alicerça-se, assim, a saúde mental das crianças e adolescentes em bases sólidas, almejando construir uma sociedade coesa e saudável, com base nos adultos do amanhã.

Referências Bibliográficas

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 5ª ed. Washington, DC: s.n., 2013. ISBN 978-089-04255-5-8.
2. COUSINS, L., GOODYER, I. M. - **Antidepressants and the adolescent brain**. *Journal of Psychopharmacology*. 29:5 (2015) 545–555.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Depression and Other Common Mental Disorders**. Institutes Health of National. I (2017) 1–22.
4. DAPHNE J. Korczak - **Use of selective serotonin reuptake inhibitor medications for the treatment of child and adolescent mental illness**. *Canadian Paediatric Society*. 18:9 (2013) 487–91.
5. POST, M. - **Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder**. *The American Journal of Psychiatry*. 149:8 (1992) 999–1010.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Mental Health: a state of well-being**. Genebra: WHO, s.d. [Acedido a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.who.int/features/factfiles/mental_health/en/
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **10 Facts on Mental Health**. Genebra: WHO, s.d. [Acedido a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.who.int/features/factfiles/mental_health/mental_health_facts/en/
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Mental disorders**. Genebra: WHO, s.d. [Acedido a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
9. ANSORGE, M. S., HEN, René, GINGRICH, Jay A. - **Neurodevelopmental origins of depressive disorders**. *Current Opinion in Pharmacology*. 7:1 (2007) 8–17.
10. BELMAKER, R. H., AGAM, Galila - **Major Depressive Disorder**. *New England Journal of Medicine*. 358:1 (2008) 55–68.
11. PALAZIDOU, Eleni - **The neurobiology of depression**. *British Medical Bulletin*. 101:1 (2012) 127–145.
12. TODD, R.D., BOTTERON, K.N. - **Etiology and genetics of early-onset mood disorders**. *Child Adol Psychiat Clin North Am*. 11:3 (2002) 499 –518.
13. STEINGARD, R.J., RENSHAW, P.F., HENNEN, J., LENOX, M., CINTRON, C.B., YOUNG, A.D., CONNOR, D.F., AU, T.H., YURGELUN-TODD, D.A. - **Smaller frontal lobe white matter volumes in depressed adolescents**. *Biol Psychiatry*. 52:5 (2002) 413–417.

14. BOES, A.D., MCCORMICK, L.M., CORYELL, W.H., NOPOULOS, P. - **Rostral anterior cingulate cortex volume correlates with depressed mood in normal healthy children.** Biol Psychiatry. 63:4 (2008) 391–397.
15. MACMASTER, F.P., MIRZA, Y., SZESZKO, P.R., KMIECIK, L.E., EASTER, P.C., TAORMINA, S.P., LYNCH, M., ROSE, M., MOORE, G.J., ROSENBERG, D.R. - **Amygdala and hippocampal volumes in familial early onset major depressive disorder.** Biol Psychiatry. 63:4 (2008) 385–890.
16. MACMASTER, F.P., KUSUMAKAR, V. - **MRI study of the pituitary gland in adolescent depression.** J PsychiatrRes. 38:3 (2004) 231–236.
17. MATSUO, K.I., ROSENBERG, D.R., EASTER, P.C., MACMASTER, F.P., CHEN, H.H., NICOLETTI, M., CAETANO, S.C., HATCH, J.P., SOARES, J.C. - **Striatal volume abnormalities in treatment-naïve patients diagnosed with pediatric major depressive disorder.** J Child Adolesc Psychopharmacol. 18:2 (2008) 121–131.
18. MÉNARD, C., HODES, G. E., RUSSO, S. J. - **Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies.** Neuroscience. 328 (2016) 138–162.
19. KEMPERMANN, G., KRONENBERG, G. - **Depressed new neurons - adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression.** Biol Psychiatry 54:5 (2003) 499–503.
20. DINAN, Timothy G. - **Neuroendocrine Markers.** CNS Drugs. 10:2 (1998) 145–157.
21. BIRMAHER, B., HEYDL, P. - **Biological studies in depressed children and adolescents.** International Journal of Neuropsychopharmacology. 4:2 (2001) 149–157.
22. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Fact Sheets on Depression.** Geneva: WHO, s.d. [Acedido a 29 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
23. ALMEIDA, J.M.C. – **A saúde mental dos portugueses.** 1ª Ed. Lisboa: Fundação Francisco Manuel dos Santos, 2018. ISBN 978-989-88636-5-2
24. EUROSTAT – **Do you feel depressed?.** Luxemburgo: Eurostat, s.d. [Acedido a 31 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-eurostat-news/-/DDN-20170324-1>
25. KURIAN, B.T., RAY, W.A., ARBOGAST, P.G., FUCHS, C., DUDLEY, J.A., COOPER, W.O. - **Effect of regulatory warnings on antidepressant prescribing for children and adolescents.** Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine. 161:7

- (2007) 690–696.
26. JOHNSON, N.C. - **A follow-up study of a primary prevention program targeting childhood depression.** Utah State University, 2000. PhD diss.
 27. QUAYLE, D., DZUIRAWIEC, S., ROBERTS, C., KANE, R., EBSWORTHY, G. - **The effect of an optimism and life skills program on depressive symptoms in preadolescence.** Behav Change. 18:4 (2001) 194 –203.
 28. BIRMAHER, B., RYAN, N.D., WILLIAMSON, D.E., BRENT, D.A., KAUFMAN, J., DAHL, R.E., PEREL, J., NELSON, B. - **Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years: Part I.** Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 35:11 (1996) 1427–39.
 29. HARRINGTON, R., DUBICKA, B. - **Natural history of mood disorders in children and adolescents.** Cambridge: Cambridge University Press, 2001. ISBN 978-0-511-13422-7
 30. WEISSMAN, M.M., WICKRAMARATNE, P., NOMURA, Y., WARNER, V., VERDELI, H., PILOWSKY, D.J., GRILLON, C., BRUDER, G. - **Families at High and Low Risk for Depression.** Arch Gen Psychiatry. 62:1 (2005) 29–36.
 31. GARBER, Judy - **Depression in Children and Adolescents. Linking Risk Research and Prevention.** American Journal of Preventive Medicine. 31:6 (2006) 104–125.
 32. JOHNSON, S.E., LAWRENCE, D., PERALES, F., BAXTER, J., ZUBRICK, S.R. - **Prevalence of Mental Disorders Among Children and Adolescents of Parents with Self-Reported Mental Health Problems.** Community Ment Health J. 54:6 (2018) 884–897.
 33. WEISSMAN, M.M., PILOWSKY, D.J., WICKRAMARATNE, P.J., TALATI, A., WISNIEWSKI, S.R., FAVA, M. - **STAR*D-Child Team: Remissions in Maternal Depression and Child Psychopathology.** JAMA. 295:12 (2006).
 34. SAMEROFF, A., GUTMAN, L.M. - **Contributions of risk research to the design of successful interventions.** Boston: Pearson Allyn and Bacon, 2004 ISBN 02-053-4196-9
 35. KESSLER, R.C., BERGLUND, P., DEMLER, O., JIN, R., MERIKANGAS, K.R., WALTERS, E.E. - **Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication.** Arch Gen psychiatry. 62:6 (2005) 593–602.
 36. STEINBERG, Laurence - **Cognitive and affective development in adolescence.**

- Trends in Cognitive Sciences. 9:2 (2005) 69–74.
37. SPEAR, L.P. - **The adolescent brain and age-related behavioral manifestations.** *Neurosci Biobehav.* 24:4 (2000) 417–463.
 38. FIELDS, R.D. - **Myelination: An overlooked mechanism of synaptic plasticity?** *Neuroscientist.* 11:6 (2005) 528–531.
 39. HUANG, H., GUNDAPUNEEDI, T., RAO, U. - **White matter disruptions in adolescents exposed to childhood maltreatment and vulnerability to psychopathology.** *Neuropsychopharmacology.* 37:12 (2012) 2693–2701.
 40. BOKSA, P. - **Abnormal synaptic pruning in schizophrenia: Urban myth or reality?** *J Psychiatry Neurosci.* 37:2 (2012) 75–77.
 41. GOLDMAN-RAKIC, P.S., BROWN, R.M. - **Postnatal development of monoamine content and synthesis in the cerebral cortex of rhesus monkeys.** *Brain Res.* 256:3 (1982) 339–349.
 42. RUBENSTEIN, J.L. - **Development of serotonergic neurons and their projections.** *Biol Psychiatry.* 44:3 (1998) 145–150.
 43. DAWS, L.C., GOULD, G.G. - **Ontogeny and regulation of the serotonin transporter: Providing insights into human disorders.** *Pharmacol Ther.* 131:1 (2011) 61–79.
 44. DILLON, K.A., GROSS-ISSEROFF, R., ISRAELI, M., BIEGON, A. - **Autoradiographic analysis of serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in the human brain postmortem: Effects of age and alcohol.** *Brain Res.* 554:1-2 (1991) 56–64.
 45. DAVEY, C.G., YÜCEL, M., ALLEN, N.B. - **The emergence of depression in adolescence: Development of the prefrontal cortex and the representation of reward.** *Neurosci Biobehav.* 32:1 (2008) 1–19.
 46. ANDERSEN, S.L., NAVALTA, C.P. - **Annual research review: New frontiers in developmental neuropharmacology: Can long-term therapeutic effects of drugs be optimized through carefully timed early intervention?** *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines.* 52:4 (2011) 476–503.
 47. MAZER, C., MUNEYYIRCI, J., TAHENY, K., RAIIO, N., BORELLA, A., WHITAKER-AZMITIA, P. - **Serotonin depletion during synaptogenesis leads to decreased synaptic density and learning deficits in the adult rat: A possible model of neurodevelopmental disorders with cognitive deficits.** *Brain Research* 760 (1997) 68–73.

48. WHITAKER-AZMITIA, P.M. - **Behavioral and cellular consequences of increasing serotonergic activity during brain development: A role in autism?** *International Journal of Developmental Neuroscience*. 23:1 (2005) 75–83.
49. CASEY, B.J., JONES, R.M., HARE, T.A. - **The adolescent brain.** *Ann N Y Acad Sci*. 1124 (2008) 111–226.
50. COPELAND, W.E., SHANAHAN, L., COSTELLO, E.J., ANGOLD A. - **Childhood and adolescent psychiatric disorders as predictors of young adult disorders.** *Arch Gen Psychiatry*. 66:7 (2009) 764–72.
51. AVENEVOLI, S., SWENDSEN, J., HE, J.P., BURSTEIN, M., MERIKANGAS, K.R. - **Major depression in the national comorbidity survey-adolescent supplement: Prevalence, correlates, and treatment.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 54:1 (2015) 37–44.
52. BARDONE, A.M., MOFFITT, T.E., CASPI, A., DICKSON, N., STANTON, W.R., SILVA, P.A. - **Adult physical health outcomes of adolescent girls with conduct disorder, depression, and anxiety.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 37:6 (1998) 594–601.
53. ELBE, D., BEZCHLIBNYK-BUTLER, K.Z., VIRANI, A.S., PROCYSHYN, R.M. - **Clinical handbook of psychotropic drugs for children and adolescents 3^a ed.** Boston: Hogrefe, 2015. ISBN 978-0-889377-395-2.
54. SILVA, M., SAMPAIO, D. - **Antidepressivos e suicídio nos adolescentes.** *Acta Médica Portuguesa*. 24:4 (2011) 603–612.
55. HOLLON, S.D., COHEN, Z.D., SINGLA, D.R., ANDREWS, P.W. - **Recent Developments in the Treatment of Depression.** *Behavior Therapy*. 50:2 (2019) 257–269.
56. GELLER, B., REISING, D., LEONARD, H.L., RIDDLE, M.A., WALSH, B.T. - **Critical review of tricyclic antidepressant use in children and adolescents.** *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 38:5 (1999) 513–516.
57. PHILIP, Hazell, MOHSEN, Mirzaie - **Tricyclic drugs for depression in children and adolescents.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 6 (2013).
58. LICINIO, Julio, WONG, Ma Li - **Depression, antidepressants and suicidality: A critical appraisal.** *Nature Reviews Drug Discovery*. 4:2 (2005) 165–171.
59. WHITTINGTON, C.J., KENDALL, T., FONAGY, P., COTTRELL, D., COTGROVE, A., BODDINGTON, E. - **Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: Systematic review of published versus unpublished data.** *Lancet*.

- 363:9418 (2004) 1341–1345.
60. TELLES-CORREIA, D., GUERREIRO, D.F., OLIVEIRA, S., FIGUEIRA, M.L. - **Diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas entre os SSRI: Implicações na prática clínica.** Acta Médica Portuguesa. 20:2 (2007) 167–174.
 61. STAHL, S.M. - **Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors).** CNS Spectr. 20:2 (2015) 93–97.
 62. BOLDRINI, M., HEN, R., UNDERWOOD, M.D., ROSOKLIJA, G.B., DWORK, A.J., MANN, J.J., ARANGO, V. - **Hippocampal angiogenesis and progenitor cell proliferation are increased with antidepressant use in major depression.** Biol Psychiatry. 72:7 (2012) 562–571.
 63. MCCABE, C., MISHOR, Z., FILIPPINI, N., COWEN, P.J., TAYLOR, M.J., ARMER, C.J. - **SSRI administration reduces resting state functional connectivity in dorso-medial prefrontal cortex.** Mol Psychiatry. 16 (2011) 592–594.
 64. PORTUGAL. AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE I.P. – **Infomed.** Lisboa: INFARMED, I.P., s.d. [Acedido a 29 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://app7.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>
 65. STAHL, S.M. - **Antidepressant treatment of psychotic major depression: potential role of the sigma receptor.** CNS Spectr. 10:4 (2005) 319–323.
 66. GOODYER, I., DUBICKA, B., WILKINSON, P., KELVIN, R., ROBERTS, C., BYFORD, S., BREEN, S., FORD, C., BARRETT, B., LEECH, A., ROTHWELL, J., WHITE, L., HARRINGTON, R. - **Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: Randomised controlled trial.** BMJ. 335:142 (2007).
 67. HETRICK, S.E., MERRY, S.N. - **Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents.** Cochrane Database of Systematic Reviews. 11 (2012).
 68. SOUTHAMMAKOSANE, C., SCHMITZ, K. - **Pediatric Psychopharmacology for Treatment of ADHD, Depression, and Anxiety.** Pediatrics. 136:2 (2015) 351–359.

69. BRENT, D., EMSLIE, G., CLARKE, G., WAGNER, K.D., ASARNOW, J.R., KELLER, M., VITIELLO, B., RITZ, L., IYENGAR, S., ABEBE, K., BIRMAHER, B., RYAN, N., KENNARD, B., HUGHES, C., DEBAR, L., MCCRACKEN, J., STROBER, M., SUDDATH, R., SPIRITO, A., LEONARD, H., MELHEM, N., PORTA, G., ONORATO, M., ZELAZNY, J. - **Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial.** JAMA. 299:8 (2008) 901–913.
70. CINCINNATI CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER - **Treatment of Children And Adolescents With Major Depressive Disorder (MDD) During the Acute Phase.** Cincinnati, OH: Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2010.
71. ARIZA, M.A., MERINO, G.A., LINERO, E.H. - **Clinical Practice Guidelines on Major Depression in Childhood and Adolescence.** Madrid, Spain: Ministry of Health and Social Policy, Galician Health Technology Assessment Agency, 2010
72. HOSENBOCUS, S., CHAHAL, R. - **SSRIs and SNRIs: a review of the discontinuation syndrome in children and adolescents.** J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. 20:1 (2011) 60–67.
73. BIRMAHER, B., BRENT, D. - **Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders.** J Am Acad child Adolesc Psychiatry. 46:11 (2007) 1503–1526.
74. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - **Managing moderate to severe depression in children and young people.** Londres: NICE, 2019. [Acedido a 15 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/depression-in-children-and-young-people>
75. COLÉGIO DA ESPECIALIDADE DE PSIQUIATRIA DA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA DA ORDEM DOS MÉDICOS - **Prescrição de ISRS em primeira linha.** Lisboa: OM, 2019. [Acedido a 2 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://ordemdosmedicos.pt/antidepressivos-isrs-como-primeira-linha-de-intervencao-no-tratamento-de-depressoes-ligeiras-em-criancas-e-adolescentes/>
76. PORTUGAL. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. **Programa Nacional para a Saúde Mental 2017.** Lisboa: DGS, 2017.
77. PORTUGAL. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. **Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil 2013.** Lisboa: DGS, 2013.

78. BRIDGE, J.A., IYENGAR, S., SALARY, C.B., BARBE, R.P., BIRMAHER, B., PINCUS, H.A., REN, L., BRENT, D.A. - **Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials.** JAMA. 297 (2007) 1683–1696.
79. CHEUNG, A.H., EMSLIE, G.J., MAYES, T.L. - **The use of antidepressants to treat depression in children and adolescents.** CMAJ. 174:2 (2006) 193–200.
80. HEALYA, D., NOURYB, J.L., JUREIDINIC, J. - **Paediatric antidepressants: Benefits and risks.** International Journal of Risk and Safety in Medicine. 30:1 (2018) 1–7.
81. RYAN, N.D. - **Treatment of depression in children and adolescents.** The Lancet. 366:9489 (2005) 933–940.
82. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **10-year Report to the European Commission.** Londres: EMA, 2016. [Acedido a 31 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf
83. THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION – **Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on Medicinal Products for Paediatric Use.** Official Journal of the European Communities, 2007.
84. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Guideline on Clinical Investigation for Medicinal Products for Pediatric Population: Revision 1.** Londres: EMA, 2018. [Acedido a 17 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1_en.pdf
85. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Paediatric Committee: PDCO.** Londres: EMA, 2013. [Acedido a 16 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/paediatric-committee-pdco>
86. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Questions and Answers: Paediatric Investigation Plan Compliance Verification.** Londres: EMA, 2011. [Acedido a 17 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/paediatric-medicines/paediatric-requirements-marketing-authorisation-applications>
87. UNITED NATIONS. Committee on the Rights of the Child, General - **The right of children to be heard,** 2009.

88. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Concept Paper: Involvement of Children and Young People on Paediatric Committee**. Londres: EMA, 2012. [Acedido a 17 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-involvement-children-young-people-paediatric-committee-pdco_en.pdf
89. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **PDCO: Rules of Procedure**. Londres: EMA, 2013. [Acedido a 17 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/pdco-rules-procedure_en.pdf
90. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Paediatric Requirements Marketing Authorisation Applications**. Londres: EMA, 2014. [Acedido a 16 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/paediatric-medicines/paediatric-requirements-marketing-authorisation-applications>
91. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Paediatric Use Marketing Authorisations**. Londres: EMA, 2004. [Acedido a 17 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/paediatric-medicines/paediatric-use-marketing-authorisations>
92. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Enpr-EMA**. Londres: EMA, s.d. [Acedido a 17 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/networks/european-network-paediatric-research-european-medicines-agency-enpr-ema#objectives-section>
93. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Paediatric Medicines: Overview**. Londres: EMA, 2007. [Acedido a 17 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines-overview>
94. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Guideline on Pharmaceutical Development for Medicines for Paediatric Use**. Londres: EMA, 2014. [Acedido a 17 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf
95. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Needs for Paediatric Medicines**. Londres: EMA, 2010. [Acedido a 17 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema>

- .europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/needs-paediatric-medicines
96. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Therapeutic Needs: Neurology**. Londres: EMA, 2014. [Acedido a 17 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/draft-inventory-paediatric-therapeutic-needs-neurology_en.pdf
 97. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Report: Survey of all Paediatric Uses of Medicinal Products**. Londres: EMA, 2010. [Acedido a 17 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-survey-all-paediatric-uses-medicinal-products-europe_en.pdf
 98. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Executive Summary Report: Survey of all Paediatric Uses of Medicinal Products**. Londres: EMA, 2011. [Acedido a 17 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/report-survey-all-paediatric-uses-medicinal-products-europe-executive-summary_en.pdf
 99. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Questions and Answers: Survey of all Paediatric Uses of Medicinal Products**. Londres: EMA, 2011. [Acedido a 17 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/report-survey-all-paediatric-uses-medicinal-products-europe-questions-answers_en.pdf
 100. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **PDCO Work Plan 2019**. Londres: EMA, 2019. [Acedido a 17 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/work-programme/pdco-work-plan-2019_en.pdf
 101. FAVA, M., KENDLER, K.S. - **Review Major Depressive Disorder**. *Neuron*. 28 (2000) 335–341.
 102. PERINI, G., COTTA, R.M., SINFORIANI, E., BERNINI, S., PETRACHI, R., COSTA, A. - **Cognitive impairment in depression: Recent advances and novel treatments**. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 15 (2019) 1249–1258.
 103. CONRADI, H.J., ORMEL, J., DE JONGE, P. - **Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study**. *Psychol Med*. 41:6 (2011) 1165–1174.
 104. BRUNELLO, N., MENDLEWICZ, J., KASPER, S., LEONARD, B., MONTGOMERY, S., NELSON, J., PAYKEL, E., VERSIANI, M., RACAGNI, G. - **The role of noradrenaline**

- and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression.** *European Neuropsychopharmacology*. 12:5 (2002) 461–475.
105. ANDERSEN, S.L. - **Trajectories of brain development: Point of vulnerability or window of opportunity?** *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 27:1-2 (2003) 3–18.
106. DUNN, V., GOODYER, I.M. - **Longitudinal investigation into childhood- and adolescence-onset depression: Psychiatric outcome in early adulthood.** *Br J Psychiatry*. 188:3 (2006) 216–222.
107. OH, J.E., ZUPAN, B., GROSS, S., TOTH, M. - **Paradoxical anxiogenic response of juvenile mice to fluoxetine.** *Neuropsychopharmacology*. 34:10 (2009) 2197–2207.
108. IÑIGUEZ, S.D, WARREN, B.L., BOLAÑOS-GUZMÁN, C.A. - **Short- and long-term functional consequences of fluoxetine exposure during adolescence in male rats.** *Biol Psychiatry* 67:11 (2010) 1057–1066.
109. NORRHOLM, S.D., OUIMET, C.C. - **Chronic fluoxetine administration to juvenile rats prevents age-associated dendritic spine proliferation in hippocampus.** *Brain Res*. 883:2 (2000) 205–215.
110. KARANGES, E.A., KASHEM, M.A., SARKER, R., AHMED, E.U., AHMED, S., VAN NIEUWENHUIJZEN, P.S., KEMP, A.H., MCGREGOR, I.S. - **Hippocampal protein expression is differentially affected by chronic paroxetine treatment in adolescent and adult rats: A possible mechanism of “paradoxical” antidepressant responses in young persons.** *Front Pharmacol*. 4:86 (2013).
111. SASS, A., WÖRTWEIN, G. - **The effect of subchronic fluoxetine treatment on learning and memory in adolescent rats.** *Behav Brain Res*. 228:1 (2012) 169–175.
112. SAFER, D.J., ZITO, J.M., - **Treatment-emergent adverse events from selective serotonin reuptake inhibitors by age group: children versus adolescents.** *J Child Adolesc. Psychopharmacol*. 16:1-2 (2006) 159–169.
113. DALTON, V.S., KOLSHUS, E., MCLOUGHLIN, D.M., - **Epigenetics and depression: Return of the repressed.** *J Affect Dis*. 155 (2013) 1–12.
114. BAGOT, R.C., LABONTE, B., PENA, C.J., NESTLER, E.J. - **Epigenetic signaling in psychiatric disorders: stress and depression.** *Dialogues Clin Neurosci*. 16:3 (2014) 281–295.
115. MARUF, A.A, GREENSLADE, A., ARNOLD, P.D., BOUSMAN, C. - **Antidepressant pharmacogenetics in children and young adults: A systematic review.** *Journal of Affective Disorders*. 254 (2019) 98–108.

116. WALL, C.A., CROARKIN, P.E., SWINTAK, C., KOPLIN, B.A., - **Psychiatric pharmacogenomics in pediatric psychopharmacology**. Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am. 21:4 (2012) 773–788.
117. HICKS, J., SANGKUH, K., SWEN, J., ELLINGROD, V., MÜLLER, D., SHIMODA, K., BISHOP, J, KHARASCH, E., SKAAR, T., GAEDIGK, A., DUNNENBERGER, H., KLEIN, T., CAUDLE, K., STINGL, J. - **Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update**. Clin. Pharmacol. Ther. 102:1 (2017) 37–44.
118. WEHRY, A.M., RAMSEY, L., DULEMBA, S.E., MOSSMAN, S.A., STRAWN, J.R. - **Pharmacogenomic Testing in child and adolescent psychiatry: an evidence-based review**. Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care. 48:2 (2018) 40–49.
119. AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE I.P. – **Infomed - Vortioxetina**. Lisboa: INFARMED, I.P., s.d. [Acedido a 29 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brintellix-epar-product-information_pt.pdf
120. FINDLING, R.L., ROBB, A.S., DELBELLO, M.P., HUSS, M., MCNAMARA, N.K., SARKIS, E.H., SCHEFFER R.E., POULSEN, L.H., CHEN, G., LEMMING, O.M., AUBY, P. - **A 6-Month Open-Label Extension Study of Vortioxetine in Pediatric Patients with Depressive or Anxiety Disorders**. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. 28:1 (2017) 47–54.
121. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Mental Health Action Plan 2013-2020**. WHO Library, 2013.
122. PORTUGAL. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde – **Saúde Infantil e Juvenil em Portugal**. Lisboa: DGS, 2018. [Acedido a 14 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-anos-dos-dados-1009664pdf.aspx?v=11736b14-73e6-4b34-a8e8-d22502108547>
123. PORTUGAL. Comissão Técnica de Acompanhamento da Reforma da Saúde Mental - **Relatório da Avaliação do Plano Nacional de Saúde Mental 2007-2016 e propostas prioritárias para a extensão a 2020**. SNS, 2017.