



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Filipe André Pimenta Fernandes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Novas Abordagens Terapêuticas na Depressão” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação da Dra. Ana Filipa Lemos, da Dra. Cláudia Silvestre e da Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro Silva Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Filipe André Pimenta Fernandes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Novas Abordagens Terapêuticas na Depressão” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação da Dra. Ana Filipa Lemos, da Dra. Cláudia Silvestre e da Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro Silva Santos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

## DECLARAÇÃO DE HONRA

Eu, Filipe André Pimenta Fernandes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015247872, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Novas Abordagens Terapêuticas na Depressão” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 10 de setembro de 2020.

Filipe André Pimenta Fernandes

(Filipe André Pimenta Fernandes)

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, por todo o apoio e esforços para que o meu sonho se tornasse realidade, por estarem sempre ali nos momentos mais importantes do meu percurso académico e nos momentos menos bons. Pela confiança em mim, refletida nos seus olhos cheios de orgulho. À minha irmã e afilhada Leonor por, mesmo longe, confiarem em mim e serem uma força para ultrapassar todas as barreiras. A toda a minha família por todo o apoio.

À Leonor e Adriana pela amizade de vários anos e pelo sonho conjunto em vir estudar para a cidade de Coimbra. Ao Fajardo, Frias e Toita por todo o apoio durante estes anos e pela amizade verdadeira.

À Beatriz, por se ter tornado numa irmã durante estes últimos anos, e por ser sem dúvida uma das melhores pessoas que Coimbra me podia ter dado. À Joana, por ser a minha Dra. favorita e por todos os momentos partilhados. À Rafaela, pelas gargalhadas e choros nos momentos de desespero estudantil.

Ao Bruno, ao Miguel e à Patrícia por me terem acolhido e por todos os momentos vividos.

Aos meus padrinhos e afilhados por me ensinarem e deixarem ensinar a viver a bela cidade de Coimbra.

A todos os que se cruzaram no meu caminho durante o meu percurso académico. E a Coimbra, porque se não fosse ela, nada disto seria possível.

À minha Phartuna - Tuna de Farmácia de Coimbra, por me transmitir a tradição Coimbrã e por todos os momentos boémios e de união. E por me fazer crescer enquanto pessoa.

À FFUC por ter sido a minha casa nestes últimos 5 anos. À Professora Doutora Sónia Santos por todo o seu apoio na realização da minha monografia.

À equipa do departamento da Garantia da Qualidade da Bluepharma e à equipa da Farmácia de Celas pelos ensinamentos e amizades.

A todos vocês, um eterno e intenso obrigado!

## ÍNDICE

### CAPÍTULO I- Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	8
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2. BLUEPHARMA</b> .....	10
<b>3. ANÁLISE SWOT</b> .....	10
<b>3.1 Pontos Fortes</b> .....	10
3.1.1 Acolhimento e Integração .....	10
3.1.2 Equipa técnica.....	11
3.1.3 Formação interna .....	11
3.1.4 Documentação elaborada- Product Quality Reviews (PQRs).....	12
3.1.5 Flexibilidade no plano de estágio .....	12
3.1.6 Contacto com outros departamentos.....	13
<b>3.2 Pontos Fracos</b> .....	13
3.2.1 Reestruturação do departamento .....	13
<b>3.3 Oportunidades</b> .....	14
3.3.1 Aquisição de competências em sistemas informáticos .....	14
3.3.2 Auditorias externas.....	14
3.3.3 Atividade internacional da empresa .....	14
3.3.4 Experiência adquirida em ambiente Industrial .....	15
3.3.5 Trabalho Remoto .....	15
<b>3.4 Ameaças</b> .....	15
3.4.1 Necessidade de conhecimento para além do adquirido no MICF .....	15
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	16
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	17
<b>ANEXOS</b> .....	18

### CAPÍTULO II- Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	22
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	23
<b>2. ANÁLISE SWOT</b> .....	24
<b>2.1 Pontos Fortes</b> .....	24
2.1.1 Filosofia <i>Kaizen</i> .....	24
2.1.2 Plano de estágio .....	24
2.1.3 Preparação de Medicamentos Manipulados .....	25
2.1.4 Serviços Farmacêuticos disponibilizados.....	26
<b>2.2 Pontos Fracos</b> .....	26
2.2.1 Duração do estágio curricular.....	26
2.2.2 Formação complementar.....	27
<b>2.3 Oportunidades</b> .....	27
2.3.1 Localização e Heterogeneidade de Utentes.....	27
2.3.2 Entregas ao Domicílio .....	28
2.3.3 Sistema Informático: Sifarma 2000® e Novo Módulo de Atendimento .....	28
2.3.4 Estratégias digitais de dinamização e comunicação da farmácia.....	28
<b>2.4 Ameaças</b> .....	29
2.4.1 Situação Pandémica: COVID-19 .....	29

<b>3. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	30
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	31
<b>ANEXOS</b> .....	32

### **CAPÍTULO III- Monografia: Novas Abordagens Terapêuticas na Depressão**

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	35
<b>RESUMO</b> .....	37
<b>ABSTRAT</b> .....	37
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	38
<b>2. DEPRESSÃO</b> .....	39
<b>2.1 Epidemiologia da Doença</b> .....	39
<b>2.2 Fisiopatologia da Doença</b> .....	40
Hipótese das Monoaminas.....	40
Teoria da Neurogênese e Neuroplasticidade .....	42
Desregulação do Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal .....	43
Neuroinflamação .....	44
O potencial papel neurotóxico do glutamato.....	45
<b>2.3 Sinais e Sintomas</b> .....	45
<b>2.4 Diagnóstico</b> .....	46
2.4.1 Depressão Major e Distimia .....	47
<b>2.5 Tratamento Farmacológico Atual</b> .....	47
2.5.1 Antidepressivos.....	48
2.5.1.1 Antidepressivos Tricíclicos (ADT).....	49
2.5.1.2 Inibidores da Monoamina Oxidase (MAOi).....	50
2.5.1.3 Inibidores Seletivos da Recaptação Neuronal de Serotonina (ISRS).....	51
2.5.1.4 Inibidores da Recaptação Neuronal da Serotonina e Noradrenalina (IRSN)....	52
2.5.1.5 Antidepressivos atípicos.....	53
2.5.2 Limitações do Tratamento Atual e Efeitos Adversos .....	55
<b>3. NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA DEPRESSÃO</b> .....	57
<b>3.1 Terapia Eletroconvulsiva</b> .....	57
<b>3.2 Antidepressores de Ação Rápida</b> .....	58
3.2.1 Ketamina e Esketamina .....	58
3.2.2 Outros Antidepressores de Ação Rápida.....	61
<b>3.3 Fármacos Alucinogénicos</b> .....	61
3.3.1 Psilocibina e outros fármacos alucinogénicos .....	62
<b>4. CONCLUSÃO</b> .....	64
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	65

# **CAPÍTULO I**

## **Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica**

Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.

**Departamento de Garantia da Qualidade**

Orientado pela Dra. Ana Filipa Lemos



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AIM** - Autorização de introdução no mercado

**BLPH** - Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.

**FDA** - *Food and Drug Administration*

**GMP** - *Good Manufacturing Practices*

**GQ** - Departamento de Garantia da Qualidade

**IPC** - *In Process Control*

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**OF** - Ordem dos Farmacêuticos

**PQR** - *Product Quality Review*

**QP&C** - Departamento de Qualidade do Produto & *Compliance*

**SOP** - *Standard Operating Procedure*

**SWOT** - *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*



## I. INTRODUÇÃO

Ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), é perceptível a existência de inúmeras saídas profissionais que o respetivo curso apresenta, o que desperta desde logo a curiosidade de explorar cada uma delas. A ordem dos farmacêuticos (OF) é a entidade reguladora da carreira farmacêutica em Portugal e responsável pela atribuição da especialidade nas demais diversas áreas profissionais: Análises Clínicas, Assuntos Regulamentares, Farmácia Hospitalar, Genética Humana, Indústria Farmacêutica e Farmácia Comunitária.<sup>1</sup>

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) permite, como parte integrante da unidade curricular “Estágio” do MICF, a realização de um estágio curricular numa outra área para além do estágio em Farmácia Comunitária.

Posto isto, candidatei-me a um estágio em Indústria Farmacêutica na Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A. (BLPH), que possui um protocolo com a FFUC, o que considero uma mais valia para envergar esta área farmacêutica. Após a candidatura, ocorre uma fase de entrevistas presenciais das quais fui selecionado para integrar o Departamento de Garantia da Qualidade (GQ), sob a insigne orientação da Diretora Técnica/ *Qualified Person* Dra Ana Lemos, durante o período de 6 de janeiro a 31 de março. Durante a realização do estágio, foi possível perceber toda a dinâmica da Indústria Farmacêutica, tive a oportunidade de conhecer o ciclo de vida do medicamento, dentro da BLPH, desde a receção das matérias primas até ao produto acabado.

O GQ está dividido em vários grupos de trabalho estando o estágio inserido no grupo de Produtos & Processos, o qual será apresentado detalhadamente mais à frente, assim como as funções desempenhadas no mesmo.

De acordo com as Normas Orientadoras da unidade curricular “Estágio” do MICF para o ano letivo 2019/2020, o relatório de estágio está estruturado sob a forma de uma análise SWOT fundamentada, apresentando uma dimensão interna (Pontos Fortes/*Strengths* e Pontos Fracos/*Weaknesses*) e externa (Oportunidades/*Opportunities* e Ameaças/*Threats*). Esta análise incluirá informações relativas à frequência do estágio, integração da aprendizagem teórica e em contexto simulado na prática profissional e a adequação do MICF às perspetivas profissionais futuras.

## **2. BLUEPHARMA**

A BLPH é uma indústria farmacêutica portuguesa sediada em Coimbra, iniciou a sua atividade em fevereiro de 2001 após adquirir a unidade industrial pertencente à Bayer até então, uma multinacional de origem alemã. A sua atividade foca-se em três áreas, na produção de medicamentos próprios e para terceiros, na investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos e por fim, na comercialização de medicamentos genéricos.<sup>2</sup>

Como referido previamente, realizei o meu estágio no GQ, cujo principal objetivo é, garantir que todos os lotes são fabricados segundo as Boas Práticas de Fabrico (*Good Manufacturing Practices*, GMP) e garantir a conformidade com o que foi aprovado no Dossier do Produto aquando a atribuição da Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Em anexo, encontra-se uma contextualização breve da BLPH e do GQ (Anexo I).

## **3. ANÁLISE SWOT**

O presente relatório tem como finalidade fazer a avaliação do estágio curricular realizado no GQ da BLPH entre 6 de janeiro e 31 de março através de uma análise SWOT, permitindo uma avaliação numa perspetiva interna e externa. A nível da dimensão interna, serão avaliados os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*) e a nível da dimensão externa as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*). Em anexo, encontra-se sob a forma de tabela a compilação dos tópicos abordados em cada um dos pontos da análise SWOT (Anexo 2).

### **3.1 Pontos Fortes**

#### **3.1.1 Acolhimento e Integração**

Todos os novos colaboradores, estágios curriculares ou outras admissões, no dia em que iniciam funções na BLPH são recebidos pela equipa do departamento dos Recursos Humanos. É concretizada uma sessão de apresentação do funcionamento da empresa e, posteriormente, ocorre uma visita pelos diferentes departamentos, o que contribui para uma boa impressão no processo de integração na empresa. A BLPH, como parte integrante da sua política, atribui um tutor a todos os novos colaboradores, com a missão de acompanhar o mesmo nos primeiros tempos, facilitando assim a sua integração na realidade da empresa, bem como nas suas funções.

Todo este processo de acolhimento e integração foi, na minha opinião, importante e contribuiu definitivamente para o correto desempenho das funções que me foram atribuídas durante o estágio, e também para a adaptação ao ambiente profissional.

### 3.1.2 Equipa técnica

A equipa do GQ é constituída pela Diretora Técnica/ Qualified Person e por 16 colaboradores (Anexo 1), caracteriza-se como jovem, bem estruturada e multidisciplinar, cuja formação académica assenta, essencialmente, na área das Ciências Farmacêuticas. O facto de 90% da equipa serem farmacêuticos contribuiu para compreender a função e importância do mesmo na indústria farmacêutica e na comunidade. De realçar ainda que, ao longo do estágio, muitas dúvidas foram surgindo e toda a equipa mostrou-se prontamente disponível para me ajudar a esclarecer as mesmas, por isso considero que a equipa foi um fator chave no processo de integração e para o correto desempenho das funções.

O departamento encontra-se dividido em vários grupos especializados por áreas internas de trabalho, com um objetivo transversal, garantir a qualidade do produto. Deste modo, é notável a forte componente de organização que o departamento apresenta. Começando pelo grupo de trabalho integrado durante o estágio, Produtos & Processos, este divide-se na Produção, na qual permaneci durante cerca de 2 meses do período estágio, e Laboratórios, que integrei no restante tempo de estágio ( $\approx$  1 mês). Para além deste, fazem parte o grupo dos Fornecedores & Materiais, Auditorias, Centro de Documentação e Projetos (Anexo 3).

### 3.1.3 Formação interna

A BLPH define um plano de integração para todos os novos colaboradores constituído por formações de âmbito geral (Anexo 4) para dar a conhecer e integrar o colaborador na organização. Todas estas formações são sujeitas a uma avaliação que exige um mínimo de 70% de aprovação, refletindo a exigência e qualificação da empresa. Paralelamente ocorre formação ao nível do departamento, uma formação mais direcionada para as funções a realizar na empresa e com o objetivo de integrar o colaborador no seu setor/departamento. Ao nível do GQ, no grupo direcionado para a Produção, a formação iniciou-se com uma visita, juntamente com a equipa da supervisão da produção, à zona da fabricação e embalagem, onde foi possível conhecer todas as etapas de produção de um medicamento. Considero que esta visita foi uma mais-valia, pois foi realizada no início do estágio e permitiu conhecer o contexto prático da produção à escala industrial, desconhecido até então. Posteriormente procedi à leitura de alguns capítulos das GMP e de procedimentos operacionais normalizados (*Standard Operating Procedures, SOP*) com o objetivo de compreender a dinâmica do departamento, o contexto e

os conceitos teóricos das diferentes atividades realizadas pelo mesmo. Após a leitura das SOP, recebi formação mais direcionada para as funções que iria desempenhar, elaboração da Revisão da Qualidade do Produto (*Product Quality Reviews*, PQR). Numa fase final do estágio tive a oportunidade de, dentro do meu grupo de trabalho Produtos & Processos, integrar o grupo direcionado para os Laboratórios, onde também recebi formação específica dessa área, que consistiu na leitura de algumas SOPs e formações *on the job*.

#### 3.1.4 Documentação elaborada - Product Quality Reviews (PQRs)

O plano de estágio que me foi atribuído tinha como principal objetivo a elaboração de PQRs. Os PQRs são um requisito das GMP e por isso são transversais a toda a Indústria Farmacêutica. O PQR é uma revisão periódica da qualidade do produto, sob a forma de relatório que compila de forma organizada e abrangente todos os dados de produção, analíticos e de clientes, associados a um produto farmacêutico durante um período definido. Permite destacar eventuais tendências gerais e possibilita a identificação de melhorias do produto e/ou do processo.<sup>3</sup>

Os PQRs dividem-se em dois tipos, os PQRs de *Bulk* (produto semiacabado) e de Embalagem (produto acabado). Na BLPH os PQRs são elaborados anualmente e para todos os produtos produzidos e/ou embalados na empresa. Durante o período de estágio tive a oportunidade de elaborar 5 PQRs de produto semiacabado (Anexo 5), não elaborei nenhum PQR de embalagem, pois a grande diferença entre estes e os de *Bulk* é que estes contemplam toda a informação relativa ao processo de embalagem e, sendo o estágio direcionado para a Produção, a realização de PQRs de *Bulk* tornava-se mais vantajoso. A realização de um PQR permite o contacto com toda a documentação associada ao fabrico de um determinado produto e posteriormente proceder ao tratamento estatístico e analítico dessa informação, recorrendo a diversos programas informáticos. No que diz respeito à garantia da qualidade do produto, o PQR é uma ferramenta muito útil e, visto este reunir a informação referente a todas as etapas de fabrico de um produto, a elaboração deste tipo de documentação, propiciou-me um elevado grau de conhecimento, permitindo-me adquirir uma visão global de todo o ciclo de fabrico.

#### 3.1.5 Flexibilidade no plano de estágio

Durante o período de estágio, foi notório o cuidado por parte de toda a equipa em garantir que todas as atividades que desempenhava eram benéficas para a minha aprendizagem. Fundamento isto com o facto de para além da elaboração dos PQRs, ter me sido dada a oportunidade de no final do estágio integrar a equipa do departamento direcionada para os

Laboratórios para assim complementar a minha formação no grupo de trabalho onde fui integrado (Produtos & Processos) algo que não estava definido inicialmente no plano de estágio. Por conseguinte, notei que a minha opinião foi tida em conta várias vezes, no que diz respeito à flexibilidade do plano de estágio.

### 3.1.6 Contacto com outros departamentos

O GQ tem como principal objetivo, assegurar que todos os produtos produzidos na BLPH são produzidos com qualidade. Por este motivo, é notável desde logo uma elevada colaboração interdepartamental, visto ser necessário estar em permanente contacto com os diferentes departamentos diretamente envolvidos na produção do produto, pois é importante que a qualidade do produto seja garantida em todas as etapas. A área da qualidade na BLPH está também presente noutros departamentos, tais como, o Departamento do Controlo da Qualidade, o qual tive a oportunidade de conhecer mais aprofundadamente através de uma visita, onde me foi apresentada toda a dinâmica do departamento, as análises realizadas e ainda toda a documentação emitida. Esta visita permitiu explorar uma área mais prática da qualidade, aumentando os meus conhecimentos relativamente a este conceito. Todo este contacto interdepartamental permitiu-me ficar com uma visão geral de todos estes departamentos, o que considero uma mais valia no sentido de enriquecer a minha aprendizagem a nível da indústria farmacêutica.

## 3.2 Pontos Fracos

### 3.2.1 Reestruturação do departamento

O início do estágio coincidiu com a reestruturação do departamento, anteriormente designado por Departamento da Qualidade do Produto & *Compliance* (QP&C). O QP&C foi dividido dando origem a 2 novos departamentos o GQ e o Departamento de *Compliance*. Toda esta reestruturação levou à criação de novas funções e por sua vez à necessidade de colaboradores para desempenhar as mesmas. No entanto, inicialmente, estas funções foram repartidas pelos colaboradores do departamento, o que levou a um acumular de tarefas. O QP&C tinha um colaborador responsável pela elaboração de PQRs, com a reestruturação essa tarefa passou a ser desempenhada por vários colaboradores que já desempenhavam outras funções, tornando difícil o esclarecimento de eventuais dúvidas que iam surgindo. Por estas razões, considero que a reestruturação foi um ponto fraco do estágio.

### **3.3 Oportunidades**

#### **3.3.1 Aquisição de competências em sistemas informáticos**

A elaboração de PQRs exige um contacto diário com inúmeros sistemas informáticos, sendo grande parte deles desconhecidos por mim até então. Adquiri assim, competências com o SAP® - *software* de gestão empresarial, o JMP® - *software* de análise estatística, o *Ennov Doc* e *Ennov Process* - *software* de gestão documental e de processos e o *software* de acesso ao equipamento de registo dos controlos durante o processo (*In Process Control, IPC*). Outro sistema informático foi o *Microsoft Office Excel* que, apesar de ter tido contacto antes, permitiu-me conhecer novas funcionalidades e aperfeiçoar as já conhecidas. Todas estas competências adquiridas nos diversos sistemas informáticos revelou ser, no meu ponto de vista, uma excelente oportunidade para o futuro profissional.

#### **3.3.2 Auditorias externas**

As auditorias têm como principal objetivo inspecionar as atividades desenvolvidas pela empresa e, por isso são importantes no sentido em que são uma oportunidade de melhoria para a BLPH.

Existem três tipos de auditorias, as auditorias internas que são realizadas por ou em nome da própria empresa, as auditorias realizadas por autoridades (FDA, INFARMED) cujo principal objetivo é a verificação do cumprimento das GMP, e por fim as auditorias realizadas por clientes, mais direcionadas para os seus produtos. Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de experienciar várias auditorias realizadas por clientes, o que me permitiu acompanhar todo o processo de preparação de uma auditoria, bem como perceber a dinâmica da mesma.

#### **3.3.3 Atividade internacional da empresa**

A BLPH apresenta uma taxa de exportação muito elevada, o que implica um contacto permanente com clientes internacionais. Sendo o GQ responsável por garantir a qualidade do produto, o contacto com os clientes é uma atividade diária, no sentido de informar os clientes de eventuais não conformidades nos seus produtos, bem como a partilha de documentação. Deste modo, a atividade internacional da empresa demonstrou ser uma oportunidade, pois permitiu-me perceber de que modo é feito o contacto com os clientes, como se procede à partilha de informação, quais as obrigações da BLPH e dos demais clientes e a dinâmica da resolução de pequenas questões.

### 3.3.4 Experiência adquirida em ambiente Industrial

O estágio em indústria farmacêutica é um estágio opcional, não sendo o mesmo obrigatório para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas. No entanto, a indústria farmacêutica está em constante crescimento, o que leva a um aumento das oportunidades de trabalho nesta área, sendo a experiência em ambiente industrial muito valorizada neste ramo. Posto isto, considero que a realização do presente estágio, constituiu uma oportunidade, no sentido que possibilitou a familiarização com o ambiente industrial, bem como algum domínio do mesmo, e assim, alargar as perspetivas profissionais para o futuro.

### 3.3.5 Trabalho Remoto

O período final do estágio coincidiu com o início do surto de infeção pelo novo Coronavírus (SARS-CoV2), dando origem à doença COVID-19. Neste sentido, para evitar qualquer foco de contágio na BLPH, a empresa pôs em prática um plano de contingência com inúmeras medidas. Uma das medidas adotadas foi reduzir a densidade populacional na BLPH, passando a realizar trabalho remoto todos os colaboradores com funções que permitissem fazê-lo. Neste sentido, grande parte do GQ, incluindo os estagiários, passou a adotar esta forma de trabalho. Considero este acontecimento uma oportunidade, na medida em que foi possível experienciar esta realidade não comum e perceber toda a adaptação necessária do departamento para a continuação do desempenho das suas funções.

## **3.4 Ameaças**

### 3.4.1 Necessidade de conhecimento para além do adquirido no MICF

Os conhecimentos adquiridos ao longo do MICF nas unidades curriculares direcionadas para a Indústria Farmacêutica, permitem aos estudantes obter bases teóricas sólidas nesta área. No entanto, durante o estágio, apercebi-me da necessidade de domínio de capacidades noutras áreas, pois as diferentes funções exercidas pelos membros da equipa exigem conhecimentos para além dos adquiridos aquando da sua formação académica. No decorrer do estágio, deparei-me com a frequente necessidade de utilizar o *Microsoft Office Excel*, a língua inglesa e também aprofundar conceitos estatísticos. De ressaltar, que esta “ameaça”, facilmente foi minimizada com a ajuda de toda a equipa e também com os todos os ensinamentos prestados neste sentido.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O estágio realizado no GQ da BLPH, foi o meu primeiro contacto com a área da Indústria Farmacêutica.

Os conhecimentos teóricos adquiridos em unidades curriculares como Gestão e Garantia da Qualidade, Assuntos Regulamentares e Tecnologia Farmacêutica, foram aplicados, sendo que a prática levou à melhor compreensão dos mesmos.

Muitas eram as expectativas e também receios antes do início do estágio, sendo que ao longo do mesmo, a realidade vivida superou as mesmas e os receios rapidamente passaram a memórias. Todas as aprendizagens adquiridas ao longo desta experiência fomentaram o gosto pela área e, de certeza contribuíram para o futuro profissional que se avizinha permitindo uma entrada mais segura no mundo de trabalho.

O espírito e a ajuda que senti por parte da equipa logo desde início contribuiu, sem dúvida para o cumprimento de todos os objetivos propostos, tornando o balanço final muito positivo.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ordem dos Farmacêuticos. - **Organização Geográfica, Profissional e Interna.** Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/a-ordem-dos-farmaceuticos/organizacao/>
2. Bluepharma. - **Quem Somos/Bluepharma.** Disponível em <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
3. EUROPEAN COMMISSION - **EudraLex - Chapter I Pharmaceutical Quality System.** European Commission Journal. (2012) 1–8.

## ANEXOS

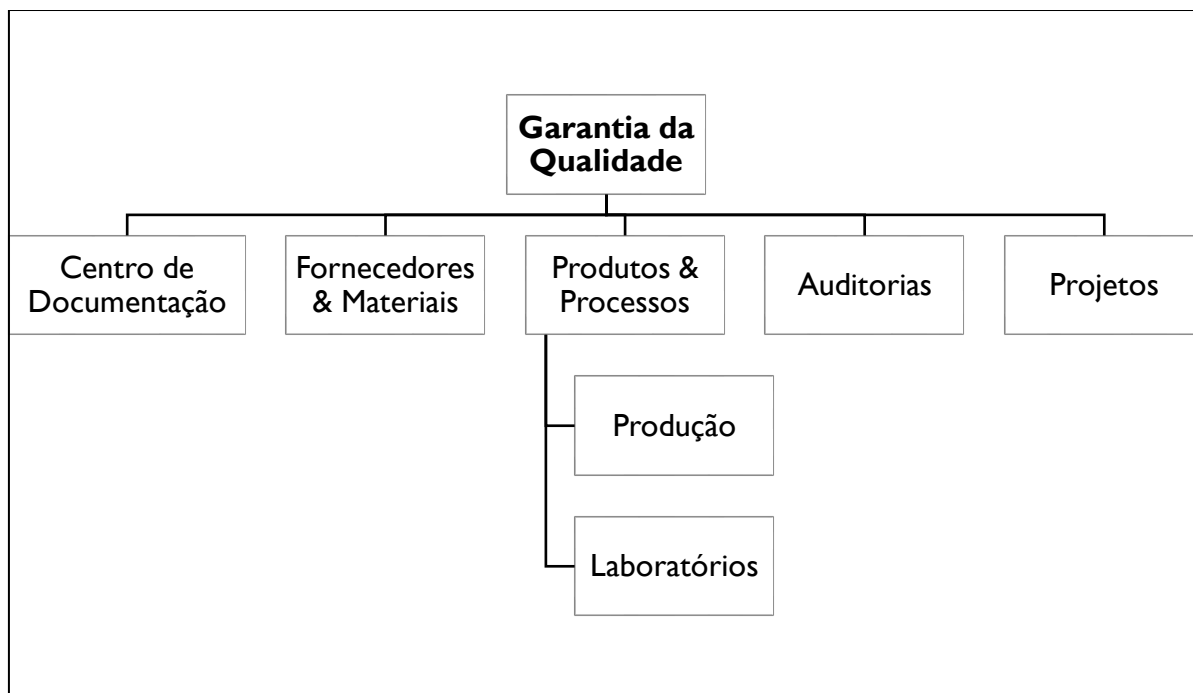
### Anexo I - Contextualização breve da BLPH e do Departamento de Garantia da Qualidade

<b>Localização</b>	São Martinho do Bispo 3045-016 Coimbra
<b>Horário de estágio realizado</b>	Segunda-feira a Sexta-feira: 8:30h – 17:30h
<b>Direção Técnica Bluepharma / Diretora do Departamento de Garantia da Qualidade</b>	Dra. Ana Filipa Lemos
<b>Colaboradores</b>	Ana Filipa Lourenço Carolina Ferreira Diva Silva Fernando Silva Florbela Santos Inês Cruz Joana Ferraz Pinto Juliana Lucas Mariana Albuquerque Mariana Alte Veiga Mariana Nascimento Margarida Duarte Pedro Lopes Amado Pedro Bento Sara Vicente Susana Torgal

**Anexo 2 - Tabela resumo referente à Análise SWOT do estágio em Indústria Farmacêutica**

	<b>Pontos Fortes (Strengths)</b>	<b>Pontos Fracos (Weaknesses)</b>
<b>Dimensão Interna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Integração e acolhimento</li> <li>- Equipa técnica</li> <li>- Formação interna</li> <li>- Documentação elaborada- <i>Product Quality Reviews (PQRs)</i></li> <li>- Flexibilidade no plano de estágio</li> <li>- Contacto com outros departamentos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reestruturação do departamento</li> </ul>
<b>Dimensão Externa</b>	<b>Oportunidades (Opportunities)</b>	<b>Ameaças (Threats)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aquisição de competências em sistemas informáticos</li> <li>- Auditorias externas</li> <li>- Atividade internacional da empresa</li> <li>- Experiência adquirida em ambiente Industrial</li> <li>- Trabalho Remoto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Necessidade de conhecimento para além do adquirido no MICF</li> </ul>


**Anexo 3 - Organograma Estrutural do Departamento de Garantia da Qualidade da BLPH**



#### Anexo 4 - Formações internas de âmbito geral realizadas durante o período de estágio

Formação	Data
Informática- Introdução ao sistema interno da Bluepharma	06/01/2020
Ambiente, Saúde e Segurança no Trabalho	13/01/2020
Melhoria Contínua	17/01/2020
Assuntos Regulamentares	21/01/2020
Sistema de Gestão Integrado: Investigação, Desenvolvimento e Inovação	24/01/2020
Visita às Instalações, no âmbito das GMP	10/02/2020
Farmacovigilância	12/02/2020
Ennov Doc e Ennov Process: User Geral	10/03/2020

#### Anexo 5 - Página de Rosto de um PQR da Bluepharma

		Forma: Product_Compliance Product Quality Review			
Data Implementação: Application date:	20/09/2017	Doc ref:	PQ&C-FORM-2013-0014	Rev:	005
Product Code and Name:					
Review period:					
Review edition:					
Document's history:					
Total of batches:					
Batch numbers:					
Objective:					
Prepared by:					
Revised by:					
Approved by:					

# **CAPÍTULO II**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

### **Farmácia de Celas**

Orientado pela Dra. Cláudia Silvestre



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

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

**MI** - Medicamentos para a infertilidade

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MM** - Medicamentos Manipulados

**PIM** - Preparação individualizada da medicação

## I. INTRODUÇÃO

O estágio curricular em farmácia comunitária marca a etapa final do mestrado integrado em ciências farmacêuticas (MICF) e representa uma ferramenta crucial para a nossa formação enquanto futuros profissionais de saúde.

O farmacêutico, na qualidade de agente de saúde pública e especialista do medicamento, tem como dever prestar os melhores cuidados à sociedade no que diz respeito ao medicamento. A farmácia é o local onde a população em geral procura respostas para situações de menor gravidade, sendo o farmacêutico muitas das vezes o primeiro profissional de saúde interveniente.

A função do farmacêutico na farmácia comunitária não se limita apenas à dispensa de medicamentos e aconselhamento, pois tarefas de gestão e logísticas, como gestão e receção de encomendas, gestão de *stocks*, receituário, entre outras, são alguns exemplos muito importantes para o bom funcionamento da farmácia e que apenas com a prática das mesmas é que é possível desempenha-las corretamente.

Por todas estas razões, o estágio curricular em farmácia comunitária é fundamental para a formação dos futuros farmacêuticos. Neste sentido, realizei o meu estágio na Farmácia de Celas, sob orientação da Dra. Cláudia Silvestre, proprietária e Diretora Técnica da farmácia, de 5 maio a 31 agosto de 2020, com uma duração total de 670 horas de estágio.

De acordo com as Normas Orientadoras da unidade curricular “Estágio” do MICF para o ano letivo 2019/2020, o presente relatório de estágio está estruturado sob a forma de uma análise SWOT fundamentada, apresentando uma dimensão interna (Pontos Fortes/*Strengths* e Pontos Fracos/*Weaknesses*) e externa (Oportunidades/*Opportunities* e Ameaças/*Threats*).

Esta análise incluirá informações relativas à frequência do estágio, integração da aprendizagem teórica e em contexto simulado na prática profissional e a adequação do MICF às perspetivas profissionais futuras.

Em anexo, encontra-se sob a forma de tabela a compilação dos tópicos abordados em cada um dos pontos da análise SWOT (Anexo I).

## 2. ANÁLISE SWOT

### 2.1 Pontos Fortes

#### 2.1.1 Filosofia Kaizen

A filosofia *Kaizen* é uma realidade presente no dia a dia da Farmácia de Celas, contribuindo para o bom funcionamento e organização da mesma, com foco no aumento da rentabilidade da farmácia. Esta filosofia está implementada em todas as tarefas diariamente desempenhadas, desde a receção de encomendas até ao momento do atendimento.

Relativamente à receção de encomendas, após a introdução no sistema informático, os produtos são separados por forma farmacêutica, o que facilita desde logo o processo de arrumação. Um outro conceito implementado pela filosofia *Kaizen*, que para mim era desconhecido até então, é a existência de um “cockpit” da farmácia. O “cockpit” - gavetas mais próximas dos balcões de atendimento - destina-se aos medicamentos e/ou dispositivos médicos com maior rotação na farmácia. Esta estratégia permite aumentar a eficiência do atendimento uma vez que, possibilita um acesso rápido a estes medicamentos diminuindo o tempo de espera do utente bem como, a ida recorrente ao *backoffice* para aceder aos mesmos.

A realização de campanhas promocionais pelas mais diversas marcas foi outra realidade com a qual me deparei durante o meu estágio dado que o mesmo foi realizado maioritariamente durante o verão. A existência de um quadro informativo de fácil acesso com todas as campanhas ativas, bem como as respetivas condições foi uma ferramenta bastante útil, permitindo a diminuição de erros no momento de atribuição das mesmas.

#### 2.1.2 Plano de estágio

Aquando a minha chegada à farmácia e após a apresentação da equipa, bem como uma visita de reconhecimento às instalações, foi-me facultado um manual de acolhimento que me permitiu adquirir alguns conhecimentos base do funcionamento, missão e história da farmácia.

Numa primeira fase o estágio consistiu essencialmente em tarefas de *backoffice* (receção de encomendas e posterior arrumação nos locais adequados). Considero esta primeira fase fundamental, pois é nesta fase que ocorre o primeiro contacto com os inúmeros medicamentos e produtos da farmácia, o que contribui para o processo de familiarização com os mesmos (principalmente, a nível dos princípios ativos e nomes comerciais dos medicamentos), facilitando a sua identificação no momento do atendimento.



Posteriormente, foi-me dada a possibilidade de acompanhar os atendimentos ao balcão, o que permitiu conhecer e perceber toda a dinâmica inerente ao processo, desde a adequação do discurso ao utente, até ao aconselhamento farmacêutico. Após algum período observacional, iniciei os atendimentos sempre sob a supervisão de um dos membros da equipa, o que possibilitou esclarecer dúvidas momentâneas, bem como evitar possíveis erros, algo comum nesta primeira fase. Com o passar do tempo e com o aumento da prática, passei a realizar atendimentos autonomamente, tendo sempre disponível um membro da equipa para esclarecer eventuais dúvidas que fossem surgindo.

Por todas estas razões, considero o plano de estágio que me foi proposto um ponto forte do mesmo.

### 2.1.3 Preparação de Medicamentos Manipulados

Os medicamentos manipulados (MM) são classificados como “*qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico*”.<sup>1</sup> Atualmente, é notória a redução de prescrições de MM devido aos avanços observados a nível da indústria farmacêutica, o que leva a que cada vez menos farmácias prestem este serviço. A Farmácia de Celas, contrariando o panorama atual, preserva esta vertente, preparando um elevado número de MM por ano, de acordo com os requisitos legais impostos pelo INFARMED I.P. A maior parte dos MM produzidos são adaptações de formulações para uso pediátrico e veterinário. O processo de preparação de um MM, inicia-se com o preenchimento da respetiva ficha de preparação (Anexo 2), onde são registadas todas as informações referentes ao MM (matérias primas, identificação do utente e médico prescriptor, material de acondicionamento e cálculo do PVP - preço de venda ao público), posteriormente dá-se início à manipulação e, após a mesma, o respetivo acondicionamento e rotulagem. Todas as informações relativas aos MM produzidos na Farmácia de Celas (verificação de pesagem, ficha de preparação, rótulo e prescrição médica) são arquivadas num dossier próprio nas instalações da farmácia durante um período de três anos. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de ser responsável pela preparação de uma suspensão oral de propanolol a 12%, a partir de comprimidos de Inderal® 40 mg para uso pediátrico. Nos restantes MM, tive a oportunidade de colaborar no preenchimento das fichas de preparação, bem como na elaboração dos respetivos rótulos.

### 2.1.4 Serviços Farmacêuticos disponibilizados

A Portaria n.º 97/2018, publicada no Diário da República em abril de 2018, define os serviços farmacêuticos, de promoção da saúde e bem-estar dos utentes que as farmácias comunitárias podem prestar.<sup>2</sup>

A Farmácia de Celas apresenta um elevado número de serviços farmacêuticos disponíveis para os seus utentes. Para além da medição de parâmetros bioquímicos e pressão arterial, possui também um serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM) essencialmente procurado por utentes polimedicados e de idade avançada, o qual teve a oportunidade de acompanhar de perto. A PIM consiste na preparação semanal da medicação, onde o farmacêutico organiza os medicamentos que determinado utente deve tomar, selando-os hermeticamente em blisters específicos, agrupados em função do momento (pequeno-almoço, almoço, jantar, ao deitar) em que devem ser administrados ao longo do dia.<sup>3</sup> (Anexo 3)

A administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no plano nacional de vacinação é também um serviço disponível na farmácia, executado por duas farmacêuticas habilitadas com formação complementar específica.

Possui ainda, consultas de nutrição, podologia e serviços de estética realizados por profissionais externos especializados.

## **2.2 Pontos Fracos**

### 2.2.1 Duração do estágio curricular

O estágio curricular permite aplicar na prática os conhecimentos adquiridos nas mais diversas áreas (farmacologia, farmacoterapia, bioquímica, fitoterapia, indicação farmacêutica, entre outras) durante os nove semestres teóricos do curso.

O estágio em farmácia comunitária teve a duração de quatro meses, o que considero ter sido pouco tempo. A presença de um período transitório de adaptação aliado à inexperiência inicial fez com que me sentisse autónomo e plenamente confiante na realização das minhas tarefas apenas no último mês de estágio. O ato de encarar e saber como comunicar com o utente, bem como realizar um aconselhamento foram algumas das barreiras com que me deparei, sendo necessário algum tempo e prática para realizar um atendimento com alguma segurança e confiança.

A criação de uma unidade curricular direcionada para o mundo prático, no contexto da farmácia comunitária, com o objetivo de simular o ato do atendimento e aconselhamento, pode constituir uma estratégia para suavizar esta barreira.

### 2.2.2 Formação complementar

Os farmacêuticos têm como compromisso profissional garantir que os seus utentes retirem o maior benefício terapêutico dos seus tratamentos pelo uso de medicamentos. A primazia do exercício profissional farmacêutico está por isso associada ao acompanhamento permanente dos progressos na prática e ciência farmacêutica, da legislação e normativos profissionais, e dos avanços tecnológicos relacionados com o uso do medicamento. Por esta razão, considero que a formação contínua é muito importante no contexto da farmácia comunitária principalmente para estagiários, dada a variedade de produtos. Dada a situação pandémica que o país atravessa, as formações presenciais foram substituídas por formações online e o número das mesmas foi reduzido, tendo participado apenas em três formações durante o meu estágio.

## **2.3 Oportunidades**

### 2.3.1 Localização e Heterogeneidade de Utentes

A Farmácia de Celas encontra-se localizada no início da Estrada de Coselhas, em Coimbra, junto às Circulares Externa e Interna, vias de acesso a diversas unidades hospitalares tais como, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), CUF Coimbra, Hospital da Luz, Hospital Pediátrico e Hospital Veterinário Universitário de Coimbra. Esta localização traz ao dia a dia da farmácia uma heterogeneidade situações e utentes de diversas localidades, faixas etárias e classes sociais, refletindo por isso diferentes personalidades, o que torna cada atendimento diferente e adaptado ao tipo de utente. A farmácia situa-se também numa zona com alguma população residente, o que permite a existência de uma fração de utentes habituais que apresentam uma relação vinculativa à farmácia, procurando não só um aconselhamento farmacêutico, mas também uma palavra amiga.

Uma outra realidade diária na Farmácia de Celas são as prescrições de medicamentos para a infertilidade (MI). Durante o meu estágio tive oportunidade de dispensar alguns destes medicamentos. Uma vez que os MI são uma classe de fármacos pouco comum, os utentes apresentavam sempre bastantes dúvidas relativamente à sua preparação, condições de

conservação e administração. Da mesma forma, é uma classe terapêutica com a qual tive pouco contacto durante o curso, por isso considero uma oportunidade ter trabalhado ela.

### 2.3.2 Entregas ao Domicílio

Para além de todos os serviços disponibilizados mencionados acima, a Farmácia de Celas dispõe também de um serviço de entregas ao domicílio para todos os seus utentes. Devido à situação pandémica (COVID-19) que o país atravessa, a procura deste serviço por parte dos utentes aumentou. Durante a realização do meu estágio tive o obséquio de participar ativamente na prestação deste serviço, o que considero ter sido uma grande oportunidade. Para a requisição deste serviço, o utente necessitava apenas de facultar os seus dados pessoais, dados da receita (se aplicável), produtos a adquirir, método de pagamento e morada de entrega, de frisar ainda que este serviço não tinha qualquer encargo monetário adicional para o utente.

### 2.3.3 Sistema Informático: Sifarma 2000® e Novo Módulo de Atendimento

A Farmácia de Celas dispõe da utilização simultânea dos sistemas informáticos Sifarma 2000® (tarefas de logística e gestão) e Novo Módulo de Atendimento (para o ato do atendimento). A utilização do Novo Módulo de Atendimento, instrumento de trabalho ainda não disponível em todas as farmácias dado o seu recente desenvolvimento constituiu, de forma diferenciadora, uma oportunidade do meu estágio. O facto de ser um programa novo permitiu um processo de aprendizagem e descoberta das funcionalidades do mesmo importante para um bom desempenho das funções. Dada a realização prévia de um estágio de verão em farmácia comunitária e o contacto prévio com o sistema Sifarma 2000®, foi possível desempenhar todas as tarefas de *backoffice* que necessitavam do recurso ao programa de forma mais facilitada. Este contacto prévio permitiu também reconhecer as diferenças notórias entre ambos os sistemas informáticos no que diz respeito ao atendimento.

### 2.3.4 Estratégias digitais de dinamização e comunicação da farmácia

O apoio na dinamização e comunicação da farmácia foi uma tarefa que tive a oportunidade de desempenhar ativamente durante o meu estágio. Para além da elaboração de cartazes com as diversas campanhas promocionais, participei na criação de uma montra digital na farmácia e de uma *newsletter* mensal, com conteúdos não só de *marketing*, mas também informativos. A montra digital encontra-se em grande destaque na farmácia para fácil reconhecimento dos utentes permitindo informar os mesmos de tudo o que a farmácia dispõe, servindo também como uma fonte de distração e entretenimento durante o tempo de espera até ao atendimento. A *newsletter* mensal permite manter atualizados todos os utentes do que

é possível encontrar na farmácia e de todas as novidades, sem a necessidade de deslocação prévia à mesma. Considero este ponto uma oportunidade visto ter sido possível adquirir competências para além das ciências farmacêuticas, nomeadamente a nível do *marketing* e também a nível informático.

## **2.4 Ameaças**

### **2.4.1 Situação Pandémica: COVID-19**

A principal ameaça do estágio foi sem dúvida a realização do mesmo durante a situação pandémica que o país atravessa, facto diferenciador de todos os estágios curriculares em anos transatos. A presença de uma situação pandémica obriga ao cumprimento de um plano de contingência que, na Farmácia de Celas, ditou a redução de quatro balcões de atendimento para apenas dois balcões funcionais durante todo o estágio. Paralelamente a esta redução, a afluência de utentes na farmácia diminuiu de forma acentuada, o que conduziu a uma redução de atendimentos por colaborador/estagiário. Outra medida do plano de contingência foi a presença de acrílicos protetores que dividem o balcão de atendimento conferindo assim segurança tanto ao farmacêutico como ao utente. Contudo, esta medida contribuiu para o aumento da dificuldade na compreensão e comunicação, dois elementos imprescindíveis para a realização de um bom atendimento.

Apesar de todas as medidas serem necessárias e eficazes para redução e controlo do contágio, considero que a interação farmacêutico-utente ficou comprometida.

### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O estágio curricular em farmácia comunitária permitiu-me adquirir competências importantes não apenas a nível científico, mas também de organização e gestão para exercer a profissão farmacêutica. A transição do mundo teórico para o mundo prático é uma etapa fundamental que, considero ter cumprido com distinção. A insegurança e o medo sentidos no início do estágio, vão-se dissipando à medida que a adquirimos prática ao longo do estágio.

Com a realização do estágio percebi que o farmacêutico é um profissional com uma formação contínua para conseguir responder a todas as necessidades dos seus utentes. De igual forma, o farmacêutico tem um papel fundamental na sensibilização dos seus utentes para a importância da utilização racional do medicamento e dos restantes produtos de saúde e bem-estar.

Termino esta etapa mais rico em conhecimentos e amizades, consciente da importância do farmacêutico comunitário nas farmácias e, sabendo que existe um longo caminho a percorrer daqui para a frente.

Por fim, deixo uma palavra de agradecimento aos meus colegas estagiários que partilharam esta experiência comigo e a toda a equipa da Farmácia de Celas pela oportunidade que me deram e por todos os ensinamentos transmitidos durante o estágio que contribuíram, certamente, para a minha formação enquanto futuro farmacêutico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria nº594/2004, de 2 de junho**. Diário da República, 1.ª série-B. (2004) 3441–5.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. - **Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril: procede à primeira alteração à Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro**. Diário da República. (2018) 1556–1557.
3. DIREÇÃO GERAL DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma Geral de Preparação Individualizada de Medicação**. (2018) 1–21.

# ANEXOS

## Anexo I - Tabela resumo referente à Análise SWOT do estágio em Farmácia Comunitária

	Pontos Fortes (Strengths)	Pontos Fracos (Weaknesses)
Dimensão Interna	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Filosofia/Metodologia Kaizen</li> <li>- Plano de Estágio</li> <li>- Preparação de Medicamentos Manipulados</li> <li>- Serviços Farmacêuticos disponibilizados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Duração do estágio</li> <li>- Formação complementar</li> </ul>
Dimensão Externa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Localização e Heterogeneidade de Utentes</li> <li>- Entregas ao Domicílio</li> <li>- Sistema Informático: Sifarma 2000® e Novo Módulo de Atendimento</li> <li>- Estratégias digitais de dinamização e comunicação da farmácia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Situação Pandémica: COVID-19</li> </ul>

## Anexo 2 - Ficha de Preparação de um Medicamento Manipulado

**FICHA DE PREPARAÇÃO**

Suspensão oral de Propranolol a 12 mg/ml

N.º MANIPULAÇÃO (LOTE): 29/2020

MATERIAS-PRIMAS	N.º DO LOTE/VALIDADE	FUNÇÃO	BOLETIM DE ANÁLISE	QUANTIDADE PESADA
Inderal® 40 mg	L.02705 Val: 10/2022	β - Bloqueante	-	30 cp de 40 mg = 1200 mg
Xarope simples	L.71756 VAL: 10/2021	Edulcorante Conservante Viscosificante	1143	100 ml

PROCEDIMENTO DE MANIPULAÇÃO: Conforme método descrito em anexo

AÇÃO FARMACOLÓGICA: Tratamento cardiovascular / angioedema

CONDIÇÕES DE CONSERVAÇÃO -

Temperatura Ambiente  Frio (2° - 5° C)  Frasco de vidro bem fechado

Agitar antes de usar  Abrigo da luz  Recipiente opaco e bem fechado

PRAZO DE UTILIZAÇÃO - 30 dias após preparação

NOME - MORADA - NOME DO PRESCRITOR -

CONTROLO DO PRODUTO ACABADO

CARACTERÍSTICAS	RESULTADO
CARACTERES ORGANOLEPTICOS (COR, CHEIRO, ASPECTO)	Y
PH	Y
QUANTIDADE/MASSA/VOLUME CONFORME PRESCRIÇÃO	V = 100 ml

ANEXOS

RECETA MÉDICA  ANEXO COM MÉTODO DE PREPARAÇÃO  OUTRO TÍTULO E VALIDAÇÃO DE PESAGEM

**FARMÁCIA DE CELOS**

Suspensão Oral de Propranolol a 12mg/ml

DESCRIÇÃO DO MATERIAL	QUANTIDADE	PREÇO	VALOR
Inderal 40	30 cp	0,01C	1,8
Xarope Simples	1 Litro	7,28E	7,28E
SUBTOTAL A 1,8 E			

FORMA FARMACÉUTICA	QUANTIDADE	F (€)	FACTOR MULTIPLICATIVO	VALOR
Solução	100	3	x 5,05	= 15,15 E
SUBTOTAL B 15,15 E				

MATERIAL DE EMBALAGEM	PREÇO DE AQUISIÇÃO (€/IVA)	QUANTIDADE	FACTOR MULTIPLICATIVO	VALOR
Frasco vidro similar 150 ml	0,49E	x 1	x 1,2	= 0,579E
		x	x 1,2	=
		x	x 1,2	=
		x	x 1,2	=
SUBTOTAL C 0,579E				

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO (A + B + C) x 1,3

+ IVA

D 23,73 E

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO

Dispositivo	PREÇO UNITÁRIO	QUANTIDADE	VALOR
			0
			0
E 0			
Preço Final (D + E)			23,73 E

OPERADOR - E. F. F. SUPERVISOR - R. S.

FLUÍDO TECNICO DATA 21/10/2020



### Anexo 3 - Preparação Individualizada da Medicação



# **CAPÍTULO III**

## **Monografia**

“Novas Abordagens Terapêuticas na Depressão”

*Sob Orientação da Professora Doutora Sónia Silva Santos*

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**5-HT** - 5-Hidroxitriptamina

**ACTH** - Hormona adrenocorticotrópica

**AD** - Antidepressivos

**ADT** - Antidepressivos Tricíclicos

**BDNF** - Fator neurotrófico derivado do cérebro

**CRH** - Hormona libertadora de corticotropina

**DA** - Dopamina

**DGS** - Direção Geral da Saúde

**DM** - Depressão Major

**DMT** - Dimetiltriptamina

**DSM-V** - Manual Diagnóstico e Estatístico de Perturbações Mentais

**ECT** - Terapia Eletroconvulsiva

**EDM** - Episódios Depressivos Major

**FDA** - *Food and Drug Administration*

**HPA** - Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal

**ICD-10** - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde

**IM** - Via de administração Intramuscular

**ISRN** - Inibidores Seletivos da Recaptação de Noradrenalina

**ISRS** - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

**ISRSN** - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

**IV** - Via de administração Intravenosa

**LSD** - Dietilamida do Ácido Lisérgico

**MAO** - Monoamina Oxidase

**MAOi** - Inibidores da Monoamina Oxidase

**NA** - Noradrenalina

**NAT** - Transportador de Noradrenalina

**NG** - Neurogênese

**NMDA** - N-metil-D-aspartato

**NMDA-R** - Recetor do N-metil-D-aspartato

**NP** - Neuroplasticidade

**NT** - Neurotransmissores

**OMS** - Organização Mundial da Saúde

**PFC** - Córtex pré-frontal

**SERT** - Transportador de Serotonina

**SNC** - Sistema Nervoso Central

**TGI** - Trato gastrointestinal

**TRD** - Depressão Resistente ao Tratamento

## RESUMO

A Depressão é uma doença que afeta cada vez mais pessoas no mundo. Atualmente, várias são as hipóteses fisiopatológicas elucidadas para explicar esta patologia. É caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas e o seu diagnóstico baseia-se na presença de pelo menos cinco. Os antidepressivos são utilizados como primeira linha no tratamento da depressão, no entanto apresentam várias limitações e, para além disso, uma fração de doentes demonstra ser resistente ao tratamento, refletindo as elevadas taxas de insucesso terapêutico. Atualmente, existem abordagens alternativas desenvolvidas com o objetivo de minorar as limitações do tratamento. Como abordagens terapêuticas não farmacológicas, temos a Terapia Eletroconvulsiva e como abordagens terapêuticas farmacológicas, destaca-se os antidepressivos de ação rápida, mais precisamente, a Ketamina e Esketamina e também fármacos com efeitos alucinogénicos, sendo a Psilocibina a que apresenta maior evidência científica.

**Palavras-chave:** Depressão, Antidepressivos, Terapia Eletroconvulsiva, Ketamina, Esketamina, Psilocibina.

## ABSTRAT

Depression is a disease that affects an increasing number of people worldwide. Several pathophysiological hypotheses have been elucidated to explain this pathology. It is characterized by a set of signs and symptoms and its diagnosis is based on the presence of at least five. Antidepressants drugs are used as a first line in the treatment of depression however, they display several limitations, and, in addition, a fraction of patients prove to be resistant to treatment, thus reflecting in high rates of therapeutic failure. Currently, there are alternative approaches developed to decrease treatment limitations. As non-pharmacological therapeutic approaches, we have Electroconvulsive Therapy and as pharmacological therapeutic approaches, fast-acting antidepressants stand out, primarily, ketamine and esketamine, but also drugs with hallucinogenic effects, being Psilocybin the one with the most scientific evidence.

**Keywords:** Depression, Antidepressants, Electroconvulsive Therapy, Ketamine, Esketamine, Psilocybin.

## I. INTRODUÇÃO

A Perturbação Depressiva Major, mais conhecida por Depressão Major (DM) ou depressão, é a doença do foro psiquiátrico mais comum e uma das principais causas mundiais de incapacidade.<sup>1</sup> É uma doença altamente prevalente com maior incidência no sexo feminino,<sup>2</sup> desencadeada por vários fatores que variam de pessoa para pessoa, obrigando a uma abordagem individualizada à patologia.<sup>3</sup> A depressão provoca um comprometimento a vários níveis na vida dos doentes, sendo por isso considerada uma preocupação para a saúde pública e para a economia.<sup>4</sup>

A fisiopatologia da depressão é um dos grandes desafios da doença. O conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos é reduzido, apesar de ser uma doença comum.<sup>5</sup> Contudo, a pesquisa contínua nos últimos anos levou a um dos achados mais relevantes neste contexto: a depressão é uma doença que não pode ser explicada por um único mecanismo fisiopatológico, havendo atualmente várias hipóteses formuladas.<sup>6</sup> Determinados especialistas defendem ainda que a depressão deve ser encarada como uma síndrome e não como uma doença.<sup>7</sup>

A depressão é caracterizada por um leque heterogêneo de sinais e sintomas, sendo os mais comuns e determinantes para o correto diagnóstico, o humor depressivo e a anedonia.<sup>2</sup> Após o diagnóstico, as abordagens farmacológicas atuais disponíveis baseiam-se principalmente no uso de antidepressivos (AD). O mecanismo de ação dos AD consiste na regularização dos níveis de monoaminas nas fendas sinápticas e está relacionado com a primeira hipótese fisiopatológica formulada, a hipótese das monoaminas.<sup>8</sup> O desenvolvimento das diferentes classes de antidepressivos ocorreu no sentido da diminuição dos efeitos adversos e do aumento da segurança, com ações farmacológicas mais seletivas.<sup>5</sup>

Apesar dos AD serem a primeira abordagem terapêutica para o tratamento da depressão, apresentam algumas limitações. Os AD requerem sensivelmente duas a quatro semanas até se observarem efeitos terapêuticos e apresentam uma elevada incidência de efeitos adversos. Para além disso, uma pequena percentagem de doentes são refratários ao tratamento.<sup>8</sup>

A ausência de evolução no domínio da depressão reflete, em parte, as limitações atuais do combate à depressão,<sup>3</sup> salientando a urgente necessidade de desenvolver novas estratégias não farmacológicas e farmacológicas mais eficazes e com um início de ação mais rápido.<sup>9</sup>

## 2. DEPRESSÃO

A depressão é uma doença de etiologia heterogénea, desencadeada por fatores biológicos, psicológicos, genéticos, sociais e familiares.<sup>3</sup> Dependendo da gravidade da doença, a depressão afeta significativamente a saúde física e a qualidade de vida dos indivíduos afetados, de tal modo que influencia o cumprimento efetivo das funções sociais, laborais e familiares.<sup>10</sup> A depressão, devido à sua heterogeneidade, é um distúrbio mental com um curso altamente variável, uma resposta inconsistente ao tratamento e nenhum mecanismo fisiopatológico bem estabelecido.<sup>3</sup>

A literatura científica afirma que alguns tipos de depressão, tais como a DM e Distímia, são influenciados maioritariamente por fatores genéticos e biológicos, enquanto que outros tipos, como por exemplo os Episódios Depressivos Major (EDM) e a Depressão Minor, podem ser considerados respostas a eventos de vida.<sup>10</sup>

A depressão, descrita pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é um distúrbio de humor caracterizado por um conjunto de sintomas característicos.<sup>10</sup> O aparecimento dos sintomas acontece geralmente de forma gradual contudo, este aparecimento por vezes pode ser abrupto. O curso da doença ao longo da vida varia consideravelmente, sendo episódico para a maioria dos doentes, com um sentimento de bem-estar entre os eventos depressivos agudos. No entanto, a doença é inerentemente imprevisível como mencionado anteriormente e, portanto, a duração e o número dos episódios ao longo da vida e o padrão em que ocorrem são variáveis.<sup>6</sup>

### 2.1 Epidemiologia da Doença

A depressão é responsável por cerca de 10% do peso total de doenças não fatais em todo o mundo.<sup>5</sup> Em 2005, a DM foi considerada a quarta principal causa de incapacidade e a terceira em 2015,<sup>5</sup> levando à previsão pela OMS, de que a depressão possa vir a ser a segunda principal causa de incapacidade em 2020.<sup>4</sup>

Acredita-se que 1 em cada 5 pessoas vivencia pelo menos um EDM em algum momento da vida.<sup>6</sup> A nível global, presume-se que a depressão afeta mais de 300 milhões de pessoas independentemente do sexo, idade, etnia, localização geográfica e situação socioeconómica,<sup>4</sup> o que equivale a 4,4% da população mundial.<sup>11</sup>

Ao longo da vida, a DM afeta entre 1,5 a 3 vezes mais o género feminino do que o género masculino,<sup>2</sup> sendo as mulheres em idade fértil as mais suscetíveis, uma vez que 10% a 20% apresentam depressão pós-parto.<sup>10</sup> A diferença significativa da prevalência da depressão

entre géneros, acredita-se que esteja relacionada com a diferente suscetibilidade biológica e psicológica e com fatores ambientais.<sup>12</sup> A DM pode aparecer pela primeira vez em qualquer idade, no entanto a probabilidade aumenta sensivelmente com a puberdade.<sup>2</sup> O período mais provável para o registo do primeiro EDM estende-se desde a adolescência até aos 40 anos, todavia, em quase 40% dos doentes acontece antes dos 20 anos.<sup>6</sup> A prevalência da DM apresenta diferenças acentuadas por grupo etário, sendo três vezes maior em indivíduos com idades compreendidas entre 18 e 29 anos do que em indivíduos com mais de 60 anos.<sup>2;13</sup> Nos diferentes países, a prevalência da DM varia consideravelmente, sendo aproximadamente 6% a nível geral. A taxa de prevalência nos países desenvolvidos (5,5%) é semelhante à taxa verificada nos países em vias de desenvolvimento e subdesenvolvidos (5,9%) refletindo que a DM não é uma consequência do nível de desenvolvimento do país.<sup>6</sup>

Estima-se que a taxa de prevalência da depressão seja de cerca de 3,2% em doentes sem comorbidades e de 9,3% a 23% em doentes com condições crónicas.<sup>4</sup>

A DM pode ainda ser considerada uma doença mortal devido ao elevado risco de suicídio,<sup>14</sup> sendo que aproximadamente 800.000 pessoas por ano, cometem o mesmo.<sup>15</sup>

## **2.2 Fisiopatologia da Doença**

Apesar da elevada taxa de prevalência e do impacto a vários níveis provocado pela depressão, o conhecimento relativo à fisiopatologia da doença ainda é pobre.<sup>5</sup> Nos últimos anos a pesquisa contínua em neurofisiologia e neuropsiquiatria aumentou o entendimento da fisiopatologia da DM no entanto, o mecanismo preciso de como a doença se desenvolve continua incompleto e isso deve-se à heterogeneidade da doença, bem como às múltiplas potenciais etiologias.<sup>10</sup> O grande desafio para entender os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à DM é que não existe uma hipótese única que explique todos os aspetos dos sinais e sintomas da depressão.<sup>6</sup>

Posto isto, várias hipóteses foram propostas para explicar a fisiopatologia da DM.<sup>6</sup> Atualmente, os mecanismos mais cientificamente suportados que explicam a fisiopatologia da depressão incluem a hipótese das monoaminas, a teoria da neurogénese, a teoria da neuroplasticidade, a desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), a neuroinflamação e o potencial papel neurotóxico do glutamato.

### Hipótese das Monoaminas

Para caracterizar e elucidar as bases biológicas da depressão, os sistemas neuroquímicos cerebrais foram os primeiros aspetos investigados pela comunidade científica.<sup>3</sup>



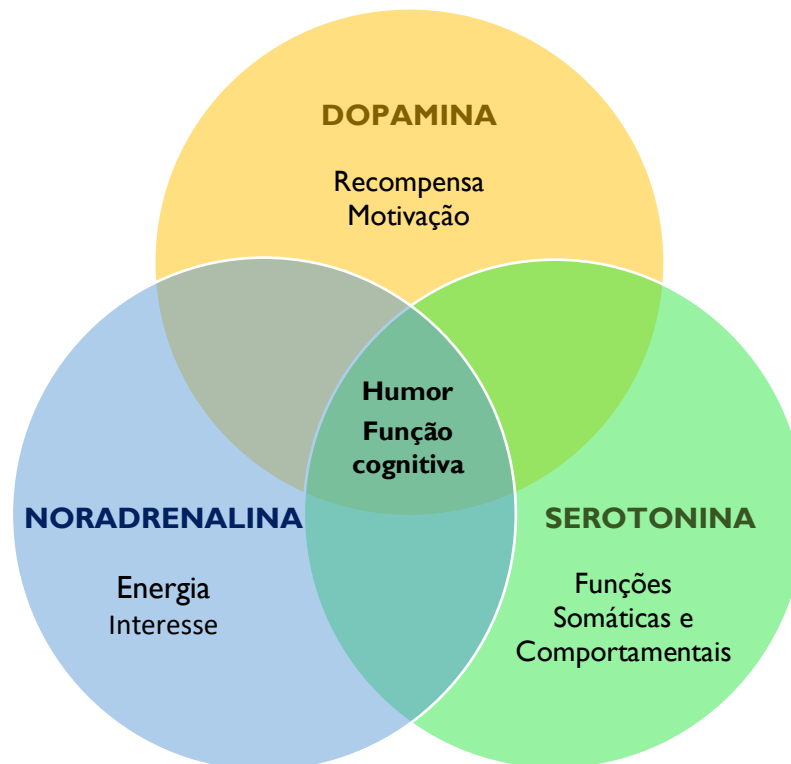
A hipótese das monoaminas é a teoria mais comum e mais antiga da fisiopatologia da depressão. É uma hipótese simples e de fácil compreensão na qual o aumento da concentração de monoaminas, tais como a serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA) nas fendas sinápticas, contribui para a diminuição do estado depressivo.<sup>8</sup>

Os estudos sobre a fisiopatologia e farmacologia da depressão começaram na década de 1950,<sup>5</sup> consequência de um achado farmacológico no decorrer de estudos realizados durante o desenvolvimento da reserpina, um medicamento anti-hipertensivo. Este fármaco causou depleção de monoaminas e, conseqüentemente, um estado depressivo em doentes que não apresentavam esta condição antes da terapêutica com a reserpina. A hipótese levantada foi apoiada pela descoberta das primeiras classes de antidepressivos, os Antidepressivos Tricíclicos (ADT) e os Inibidores da Monoamina Oxidase (*Monoamine Oxidase Inhibitors*, MAOI) que provocam o aumento das concentrações sinápticas das monoaminas, revertendo os sinais e sintomas da depressão.<sup>3</sup>

A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) é o neurotransmissor principal e inerva todas as áreas do cérebro. A 5-HT é considerada o neurotransmissor do humor. Alterações nos níveis cerebrais de 5-HT têm sido associadas a modificações nas funções comportamentais e somáticas observadas na depressão. Os neurónios noradrenérgicos irradiam-se desde o tronco encefálico para quase todas as áreas cerebrais, sendo por isso considerado o segundo neurotransmissor principal. A noradrenalina (NA) modula a função do córtex pré-frontal, o processamento da memória a curto prazo, regula o comportamento e a atenção e desempenha um papel importante na aquisição de memórias que despertam emoções. Baixos níveis de NA são responsáveis por um vasto espectro de sintomas depressivos. A dopamina (DA), caracterizada como o neurotransmissor do prazer, é responsável pelas funções de recompensa, motivação, memória de trabalho e atenção. Anormalidades nos níveis de DA estão associados a desmotivação, falta de concentração e agressividade. A regularização destes níveis pode resultar na melhoria de alguns aspetos cognitivos, incluindo a tomada de decisão e motivação. É evidente que os sistemas monoaminérgicos desempenham um papel fundamental nos sintomas da depressão (Figura 1).

As funções cerebrais mais fundamentais dependem da presença e ação dos vários neurotransmissores nas membranas pré e pós-sinápticas dos inúmeros neurónios do cérebro. A hipótese das monoaminas propõe que a reduzida disponibilidade dos principais neurotransmissores que desempenham um papel importante na depressão (5-HT, NA, DA), resulta numa diminuição do processo de neurotransmissão e conseqüentemente, num desempenho cognitivo comprometido que pode levar à depressão.<sup>10</sup> No entanto, esta hipótese

apresenta algumas lacunas, tais como, o facto de propor um mecanismo único para a depressão e para os antidepressivos<sup>16</sup>, não explicando a variabilidade na manifestação clínica dos EPD, bem como a diferente resposta aos antidepressivos e a discrepância entre a reposição imediata de neurotransmissores clássicos nas fendas sinápticas, segundo os mecanismos das diversas classes de antidepressivos, e o tempo de latência para os efeitos terapêuticos de três a quatro semanas.<sup>6</sup>



**Figura I** - O papel das monoaminas na regulação da depressão. (Adaptado de Liu, Zha, and Guo 2018)<sup>17</sup>

### Teoria da Neurogênese e Neuroplasticidade

Estudos de neuroimagem identificaram estruturas cerebrais fundamentais, envolvidas na regulação do humor e na depressão, que apresentam alterações a nível da sua atividade. O córtex pré-frontal (*Prefrontal Cortex*, PFC) e hipocampo, apresentam atividade reduzida, enquanto que o córtex cingulado e amígdala apresentam atividade aumentada.<sup>9</sup> Entre estas descobertas, a mais consistente é o reduzido volume do PFC e do hipocampo. A extensão desta redução está relacionada com a duração do tratamento e da doença e com a gravidade da mesma.<sup>14</sup> A hipertrofia da amígdala e consequentemente, o aumento da sua função pode ser consequência da atrofia e diminuição da função do PFC, uma vez que esta região regula, através de um *feedback* negativo, a amígdala.<sup>9</sup>

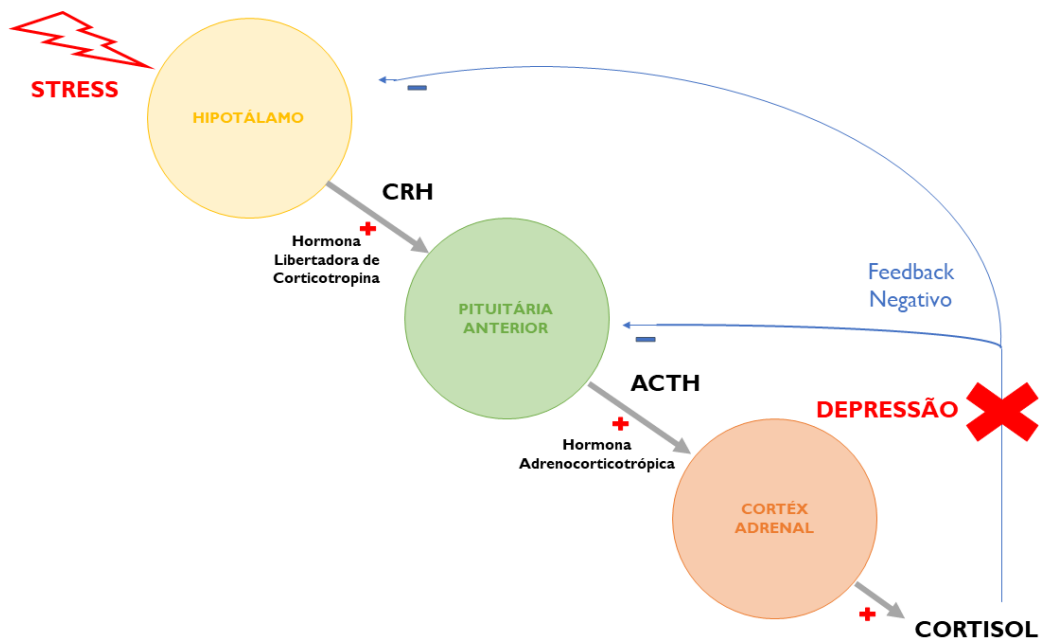
A neurogênese (NG) no hipocampo consiste num conjunto de processos de diferenciação de células estaminais neuronais a neurónios maduros<sup>8</sup> O processo de NG é controlado por proteínas reguladoras, tais como o fator neurotrófico derivado do cérebro (*Brain-derived neurotrophic factor*, BDNF).<sup>6</sup> Na depressão há diminuição da expressão deste fator,<sup>8</sup> o que conduz às alterações estruturais e funcionais observadas no hipocampo. Por conseguinte, considera-se que a ausência ou redução da NG esteja subjacente à depressão.<sup>10</sup>

A plasticidade sináptica, ou neuroplasticidade (NP), caracteriza-se pela capacidade de detetar, avaliar e armazenar informações complexas, produzir respostas adequadas e adaptativas aos estímulos e, representa uma das funções mais importantes e fundamentais do cérebro.<sup>14</sup> Numa situação de depressão ocorre alteração do processo de NP caracterizada por uma diminuição no número e comprimento das dendrites, assim como na densidade das sinapses. O BDNF para além de influenciar o processo de desenvolvimento de novos neurónios desempenha também um papel importante na manutenção da plasticidade sináptica.<sup>9</sup> O stress crónico diminui a expressão do BDNF levando a alterações morfológicas nos neurónios do hipocampo que por sua vez induzem a perda de conexões sinápticas.<sup>8</sup>

#### Desregulação do Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

O stress apresenta um papel significativo no desenvolvimento da depressão. Este pode ser dividido em dois tipos: o stress agudo e o stress crónico.<sup>8</sup> Em resposta a um estado de stress, há um aumento da secreção de diferentes hormonas, das quais se destaca o cortisol (glicocorticoide) sintetizado pelas glândulas adrenais, cujo objetivo é adaptar o indivíduo à nova condição. Estas hormonas promovem eventos adaptativos quando a resposta é adequada, no entanto, também contribuem para processos fisiopatológicos quando a resposta é excessiva ou desregulada.<sup>3</sup> O eixo HPA representa um dos mecanismos responsáveis pela resposta ao stress (figura 2).<sup>18</sup> Numa situação de stress, ocorre a ativação do eixo HPA levando a um aumento da secreção da hormona libertadora de corticotropina (*Corticotropin-releasing hormone*, CRH) que por sua vez promove a secreção da hormona adrenocorticotrópica (*Adrenocorticotropic hormone*, ACTH). A ACTH estimula a secreção de cortisol pela glândula adrenal, o que leva a um aumento da sua concentração no sangue e líquido cefalorraquidiano.<sup>8</sup> Este aumento suprime toda atividade do eixo HPA por um mecanismo de *feedback* negativo.<sup>18</sup> No entanto, na depressão ocorre uma falha deste *feedback* negativo (Figura 2) observando-se um aumento contínuo dos níveis de cortisol, contribuindo para alterações estruturais e funcionais em determinadas regiões do cérebro, especialmente no PFC, hipocampo e amígdala, zonas diretamente envolvidas com o desenvolvimento psicológico e cognitivo e com os sintomas físicos e emocionais da depressão. Para além destas alterações, as elevadas

concentrações de cortisol afetam a taxa de proliferação de células estaminais neuronais no hipocampo, inibindo assim a NG.<sup>10</sup>



**Figura 2** - A desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal na depressão. (Adaptado de Patricia Gaete, 2016)<sup>19</sup>

### Neuroinflamação

A neuroinflamação, a inflamação do sistema nervoso central (SNC), está intimamente relacionada com a depressão, algo que tem sido observado de uma forma bem consistente na investigação dos últimos tempos. Em doentes deprimidos é sistemático encontrar níveis crescentes de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ), radicais livres de oxigénio, triptofano, catabolitos e marcadores de regeneração.<sup>20</sup> A desregulação do processo inflamatório leva a uma diminuição da produção de neurotransmissores (NT), pois a maior parte das substâncias necessárias para a produção de NT, são utilizadas de igual forma para a produção de mediadores de inflamação. Como exemplo, temos o caso da 5-HT sintetizada a partir do aminoácido triptofano que está também envolvido no processo inflamatório.<sup>21</sup> O metabolismo do triptofano pode ocorrer por duas vias, a via da serotonina e a via da quinurenina. Numa situação de inflamação, devido ao aumento da atividade da enzima indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO) o triptofano é metabolizado através da via da quinurenina, em detrimento da via da serotonina, refletindo assim a diminuição da produção de 5-HT.<sup>21</sup> Numa situação de um processo de inflamação desregulado, as células do sistema imunitário vão provocar danos às células adjacentes, os neurónios e outras células do SNC, tais como as células da glia, e assim, ocorrer uma toxicidade generalizada que pode estar na base de vários

processos depressivos ou mesmo de outras patologias psiquiátricas. Por outro lado, quando a inflamação está demasiadamente ativa, este estado não é compatível com um estado de crescimento o que leva a uma diminuição de fatores neurotróficos como o BDNF, manutenção das células neuronais e de neuroplasticidade.<sup>20</sup>

### O potencial papel neurotóxico do glutamato

O papel do glutamato na depressão remonta ao início da década de 1990, quando as primeiras investigações revelaram que os antagonistas dos recetores de N-metil-D-aspartato (NMDA-R), possuíam uma ação semelhante aos antidepressivos. A maioria das sinapses e neurónios cerebrais são glutamatérgicos e a transmissão sináptica de glutamato está diretamente envolvida com as funções cognitivas e emocionais. O glutamato é o principal NT excitatório do SNC, apesar de não ter sido reconhecido como um neurotransmissor até ao início dos anos 80.<sup>22</sup> Vários estudos demonstraram que os níveis de glutamato estão elevados em doentes com depressão. A libertação excessiva e, por conseguinte, o aumento abrupto das concentrações de glutamato estão associadas a um fenómeno de excitotoxicidade, podendo ocorrer degeneração das células neuronais ou até mesmo morte celular, um facto que é observado na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas.<sup>23</sup>

## **2.3 Sinais e Sintomas**

A depressão caracteriza-se por um conjunto heterogéneo de sinais e sintomas tais como, humor depressivo caracterizado por sentimentos de tristeza, desesperança ou desencorajamento que persiste na maior parte do dia e uma exorbitante diminuição do interesse ou prazer (anedonia) em quase todas, ou mesmo em todas as atividades da rotina diária. Pode também ocorrer uma perda ou um aumento significativo do peso corporal ( $\pm$  5% num mês), caracterizado por alterações no apetite. Em alguns casos, há necessidade de realizar um esforço para proceder à alimentação (falta de apetite), enquanto que noutros casos há uma hiperfagia. As perturbações do sono são também um dos sintomas característicos, podendo apresentarem-se sob a forma de insónia, ou antagonicamente, sob a forma de hipersónia. Quando presente, a insónia pode assumir a forma de insónia inicial, intermédia ou terminal que se caracterizam, respetivamente, por dificuldades em adormecer, despertar durante a noite ou despertar precocemente, tornando difícil o retorno ao sono nestes dois últimos casos. A hipersónia caracteriza-se por episódios prolongados de sono noturno ou durante o dia. Muitas vezes, a principal razão pela qual o indivíduo deprimido procura tratamento pode ser pela perturbação do sono. As alterações psicomotoras podem incluir uma agitação ou uma lentificação motora, sendo que estas alterações devem ser

suficientemente graves ao ponto de serem identificáveis por outras pessoas. A fadiga ou perda de energia são muito comuns, podendo ocorrer fadiga persistente sem esforço físico e diminuição na eficiência para realizar as tarefas diárias. A depressão caracteriza-se também por sentimentos de inutilidade, culpa excessiva ou inapropriada, que incluem avaliações negativas do próprio valor, preocupações repletas de culpa e autorrecreminação. A diminuição da concentração, capacidade para raciocinar e indecisão também estão presentes, sendo que os indivíduos deprimidos apresentam dificuldade na tomada das decisões, distraem-se facilmente e relatam dificuldades de memória. Por fim, pensamentos recorrentes de morte, ideação e tentativas de suicídio são também muito comuns na depressão, sendo que nestes pensamentos recorrentes sobre formas de cometer o suicídio, a morte seria uma mais valia para aqueles que o rodeiam, ou então uma vontade passiva de não acordar no dia seguinte. Num indivíduo deprimido, todos estes sinais e sintomas encontram-se presentes quase todos os dias.<sup>2</sup>

## 2.4 Diagnóstico

O diagnóstico correto da depressão é um processo difícil e complexo devido à diversidade de sinais e sintomas.<sup>3</sup> A precocidade na obtenção do diagnóstico é crucial, uma vez que um dos fatores que contribuem para piores resultados é o tempo de doença não tratada.<sup>1</sup>

A depressão pode manifestar-se de várias formas com diferentes combinações de sintomas, o que dificulta o seu diagnóstico principalmente devido à presença de sintomas comuns a outras situações clínicas, sendo sempre necessário, nestes casos, descartar esta possibilidade.<sup>6</sup> O pensamento de morte, ideação e tentativa de suicídio, é comum ao luto, o que pode levar a um diagnóstico erróneo. Nestes casos é importante perceber as diferenças essenciais da manifestação deste sintoma.<sup>2</sup>

Segundo a norma da Direção Geral da Saúde (DGS) n.º. 034/2012 de 30/12/2012,<sup>24</sup> para o diagnóstico da depressão podem ser considerados os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V*)<sup>2</sup> e da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10*),<sup>25</sup> no entanto, na literatura científica o DSM-V é o sistema de classificação mais utilizado.<sup>6</sup> Ao contrário da ICD-10, o DSM-V faz a distinção entre as principais perturbações depressivas e as perturbações bipolares, estas últimas caracterizadas pela presença de sintomas psicóticos.<sup>2</sup>

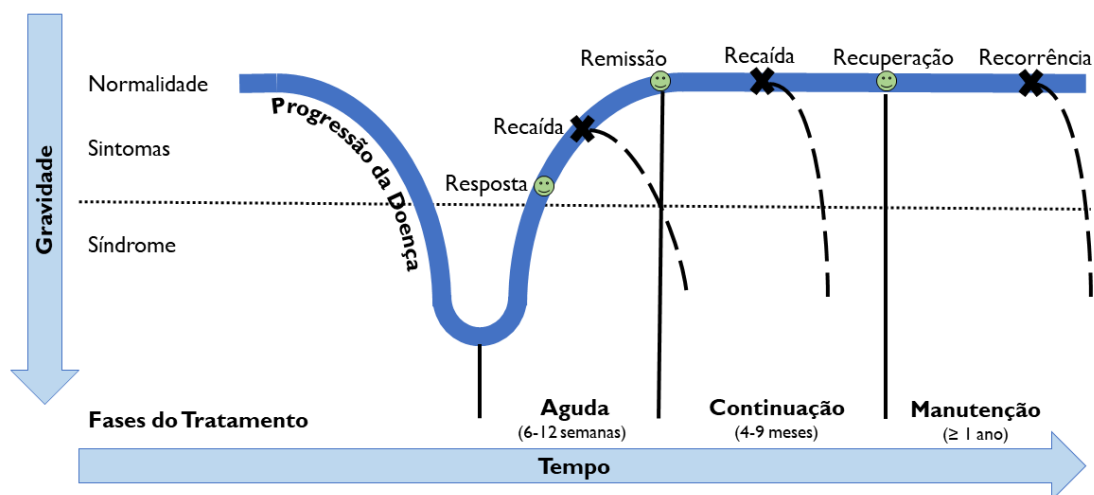
### **2.4.1 Depressão Major e Distímia**

A DM é a principal condição de depressão assinalada por EDM recorrentes.<sup>6</sup> Segundo o DSM-V, um EDM deve apresentar pelo menos cinco ou mais sintomas enunciados anteriormente, sendo que pelo menos um deles tem de ser obrigatoriamente o humor depressivo ou a perda de interesse/prazer, também designado de estado de anedonia. Estes sintomas devem estar presentes quase todos os dias e por um período não inferior a 2 semanas. A gravidade da DM é determinada pelo comprometimento funcional e pelo número e severidade dos sintomas, podendo ser classificada em leve, moderada ou grave.<sup>2</sup>

Quando os sintomas depressivos estão presentes, mas em número ou severidade insuficiente, são considerados sintomas de depressão subliminares. Estes são igualmente importantes, pois podem ser considerados um indicador para um novo EDM.<sup>6</sup> A Distímia caracteriza-se pela presença de sintomas depressivos subliminares por um período de pelo menos dois anos, sem períodos de ausência de sintomas superiores a dois meses.<sup>2</sup>

### **2.5 Tratamento Farmacológico Atual**

O tratamento farmacológico atual da depressão inclui três fases (Figura 3). A primeira fase do tratamento ou fase aguda dura aproximadamente entre seis a doze semanas. É nesta fase que se inicia a prescrição de AD. O objetivo do tratamento nesta fase é atingir a remissão, ou seja, reduzir até 75% a intensidade dos sintomas, permitindo ao doente retomar ao estado pré doença. A segunda fase designa-se fase de continuação, cujo objetivo é manter o doente assintomático por um período de quatro a nove meses, de tal modo que se possa considerar que o EDM se encontre resolvido, prevenindo as recaídas. Por último, a terceira fase é a fase de manutenção que compreende um período de tempo mais prolongado, com o objetivo de prevenir a recorrência, ou seja, o aparecimento de um novo EDM.<sup>24</sup>



**Figura 3** - Fases do tratamento da Depressão Major. (Adaptado de Gartlehner G, et al., 2015) <sup>26</sup>

### 2.5.1 Antidepressivos

Os AD são a classe de fármacos indicada para o tratamento dos sinais e sintomas da depressão, estando também o seu uso aprovado para outras patologias, nomeadamente o tratamento de formas crónicas de dor.<sup>27</sup> A escolha de um AD aquando do início do tratamento, deve ter em consideração a tolerabilidade, segurança e custo. Por outro lado, deve ter também em consideração, a sintomatologia, a história individual do doente, bem como a resposta a tratamentos anteriores, partindo do princípio de que não existem diferenças consideráveis em termos de eficácia.<sup>24</sup> A escolha do AD é um fator importante, uma vez que se o mesmo não melhorar o estado do doente, pode levar a uma baixa adesão à terapêutica, devido à elevada incidência de efeitos adversos típicos da terapêutica antidepressiva. Os AD desempenham um papel importante no tratamento da DM moderada ou grave<sup>27</sup>, no entanto, não devem ser utilizados no tratamento de sintomas depressivos subliminares e da DM leve, uma vez que a relação risco-benefício é baixa.<sup>28</sup>

A hipótese das monoaminas, tal como referido anteriormente, foi a primeira hipótese fisiopatológica gerada para a depressão, por conseguinte, a maioria dos AD atuais foram desenvolvidos com base nos pressupostos desta teoria.<sup>8</sup> Os baixos níveis de 5-HT, NA e DA nas sinapses neuronais do SNC provocam sintomas depressivos. Os AD atuam, por diferentes mecanismos, no sentido de normalizar/aumentar estes níveis.<sup>27</sup> Os mecanismos de ação dos diferentes AD são díspares, por isso a divisão por classes com base na ação farmacológica principal tornou-se útil na prática clínica.<sup>6</sup> A primeira geração de medicamentos antidepressivos engloba os ADT e MAOi. No entanto, para minimizar os elevados efeitos adversos provocados por estas classes, foram desenvolvidos antidepressivos mais seguros e

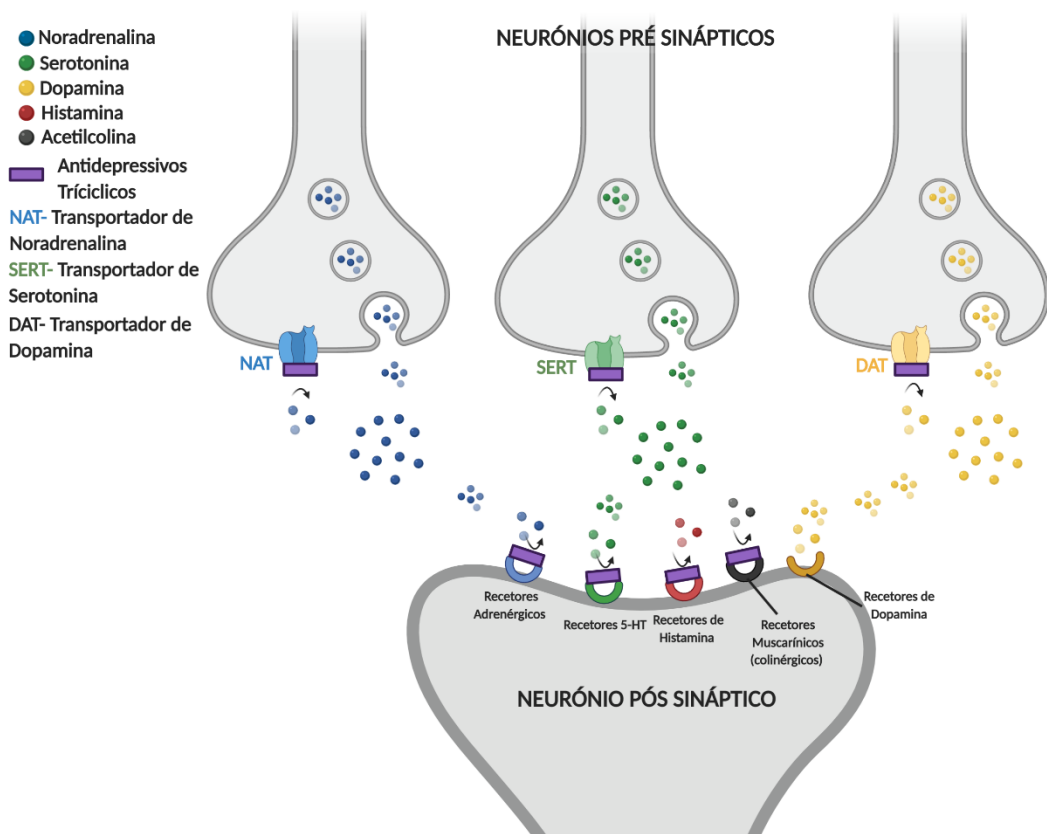


com ações farmacológicas mais seletivas. Assim, surgiu a segunda geração que inclui os Inibidores Seletivos da Recaptação Neuronal de Serotonina (ISRS), os Inibidores Seletivos da Recaptação de Noradrenalina (ISRN), os Inibidores não Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN) e, por fim, foram propostos outros fármacos com um mecanismo de ação atípico embora relacionado com a atividade das monoaminas.<sup>5</sup>

### **2.5.1.1 Antidepressivos Tricíclicos (ADT)**

A descoberta dos ADT ocorreu na década de 1950 por Roland Kuhn no decorrer de uma investigação clínica com a imipramina.<sup>29</sup> A utilização deste composto em doentes com depressão, resultava numa melhoria do humor. Com base nestas observações, rapidamente surgiram outros potenciais ADT, tais como amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, entre outros. A classe dos ADT passou a ser o tratamento de primeira linha da depressão e foi usada durante cerca de 30 anos.<sup>13</sup> A designação dada a esta classe resulta da presença de três anéis aromáticos na estrutura química destes fármacos,<sup>30;31</sup> uma característica que difere os ADT das restantes classes de antidepressivos, nas quais as designações atribuídas resultam dos respetivos mecanismos de ação, até porque já não se observa a estrutura tricíclica.<sup>32</sup> Os ADT exercem o seu efeito farmacológico a nível dos neurónios pré-sinápticos, bloqueando os transportadores membranares responsáveis pela recaptação neuronal de 5-HT e NA, designados por SERT e NAT respetivamente, inibindo assim o processo de recaptação de 5-HT, NA e, em menor escala, de DA.<sup>27</sup> Os ADT apresentam ainda um efeito adicional, responsável por muitos dos efeitos adversos, a nível dos neurónios pós-sinápticos, bloqueando recetores muscarínicos, adrenérgicos ( $\alpha 1$  e  $\alpha 2$ ), histaminérgicos e serotoninérgicos (Figura 4).<sup>30</sup>

Os efeitos adversos mais comuns, resultam principalmente do bloqueio dos recetores muscarínicos, provocando efeitos anticolinérgicos tais como xerostomia, retenção urinária, obstipação, visão turva, mioclonias, entre outros, sendo de referir ainda a hipotensão ortostática resultante do bloqueio alfa adrenérgico, a sonolência resultante do bloqueio de recetores  $H_1$  e o aumento de peso, resultante do bloqueio de recetores  $5-HT_{2A/2C}$ .<sup>30</sup>



**Figura 4** - Mecanismo de ação dos Antidepressivos Tricíclicos. (Adaptado de Aswal, Singh, and Kamarapu 2018) <sup>33</sup>

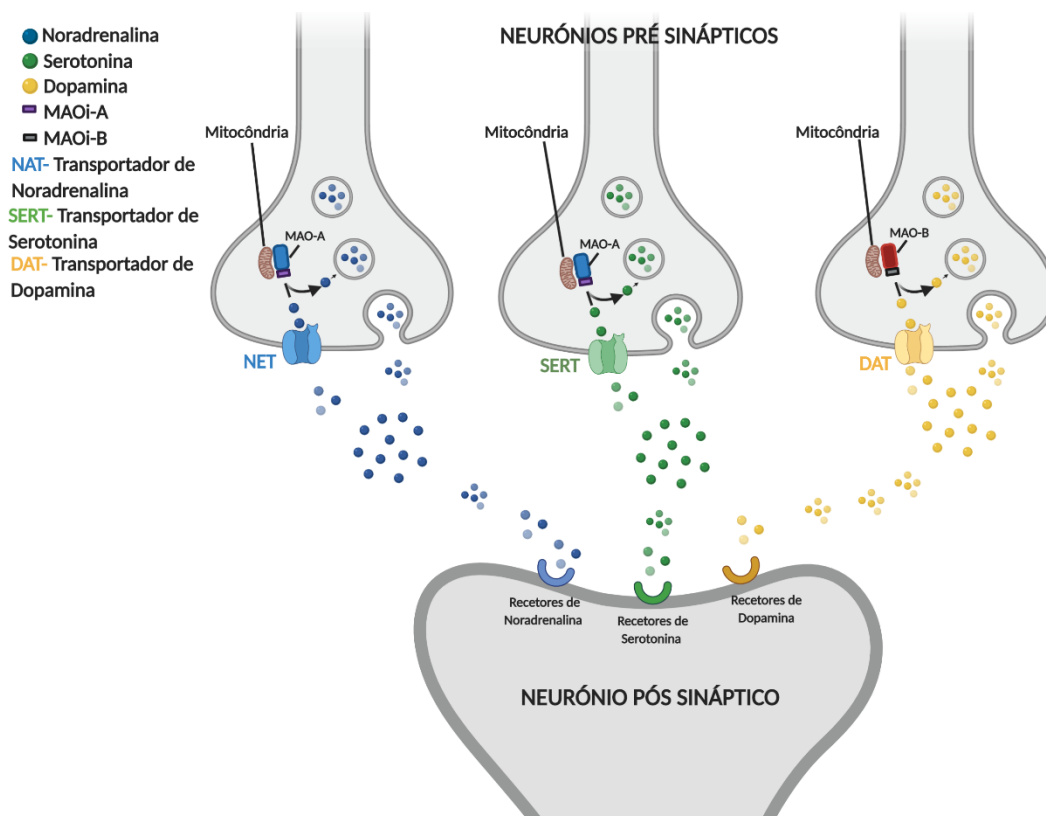
### 2.5.1.2 Inibidores da Monoamina Oxidase (MAOi)

Ainda na década de 1950, surgiram os MAOi. As propriedades antidepressivas desta classe foram descobertas no seguimento de um estudo com a iproniazida, inicialmente desenvolvida para o tratamento da tuberculose. A utilização deste fármaco em doentes com a condição clínica concomitante de tuberculose e depressão, culminava na redução dos efeitos depressivos.<sup>34</sup>

A enzima monoamina oxidase (MAO), está presente em quase todos os tecidos do ser humano e é responsável pelo metabolismo da 5-HT, NA e DA. Os MAOi atuam bloqueando a ação da MAO (Figura 5) diferenciando-se esta classe dos ADT, apesar do mesmo efeito farmacológico,<sup>13</sup> isto é, o aumento da concentração das monoaminas nas sinapses do SNC. A enzima MAO apresenta duas isoformas, a MAO-A e a MAO-B. A nível metabólico, estas duas isoformas diferem no tipo de substrato. A MAO-A apresenta maior afinidade para a 5-HT e alguma para a NA, e por esta razão é o principal alvo dos fármacos antidepressivos desta classe (MAOi). A MAO-B metaboliza preferencialmente a dopamina e a feniletilamina.<sup>30</sup>

Esta classe de fármacos apresenta, para além dos efeitos secundários habituais, a particularidade da interação com alimentos ricos em tiramina, principal fator que levou à diminuição do seu uso na prática clínica.<sup>30</sup>

Como exemplo de fármacos MAOi temos, a moclobemida, inibidor da MAO-A e a selegilina, inibidor da MAO-B.<sup>30</sup>

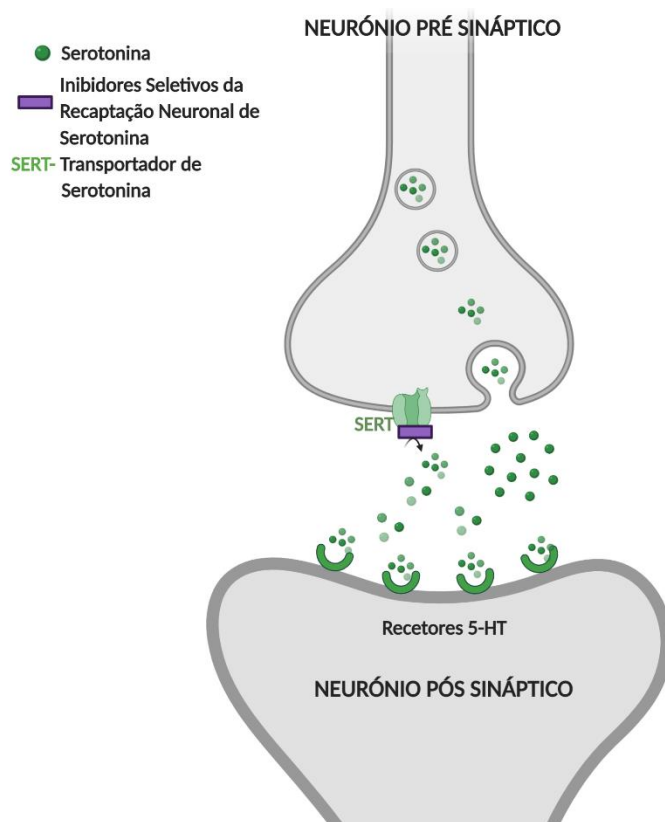


**Figura 5** - Mecanismo de ação dos Inibidores da Monoamina Oxidase do tipo A e B. (Adaptado de *Institute 2016a, 2016b*)<sup>35;36</sup>

### 2.5.1.3 Inibidores Seletivos da Recaptação Neuronal de Serotonina (ISRS)

Uma grande mudança no tratamento da depressão ocorreu com o desenvolvimento dos ISRS. Estes fármacos, tal como o próprio nome indica, inibem de forma seletiva a recaptação neuronal de 5-HT pelos neurónios pré-sinápticos, através do bloqueio do transportador de serotonina (SERT) (Figura 6).<sup>13</sup> Os ISRS provocam menos efeitos anticolinérgicos, anti-adrenérgicos, e anti-histaminérgicos, quando comparados com os ADT, tornando a sobredosagem menos perigosa, e não apresentam interações com alimentos, como os MAOi. O aumento da concentração de 5-HT na fenda sináptica, provocado pelo efeito dos ISRS, resulta num acréscimo da atividade nos recetores 5-HT pós-sinápticos, o que conduz a alguns efeitos adversos, tais como, agitação, ansiedade, insónia, cefaleias, disfunção sexual,

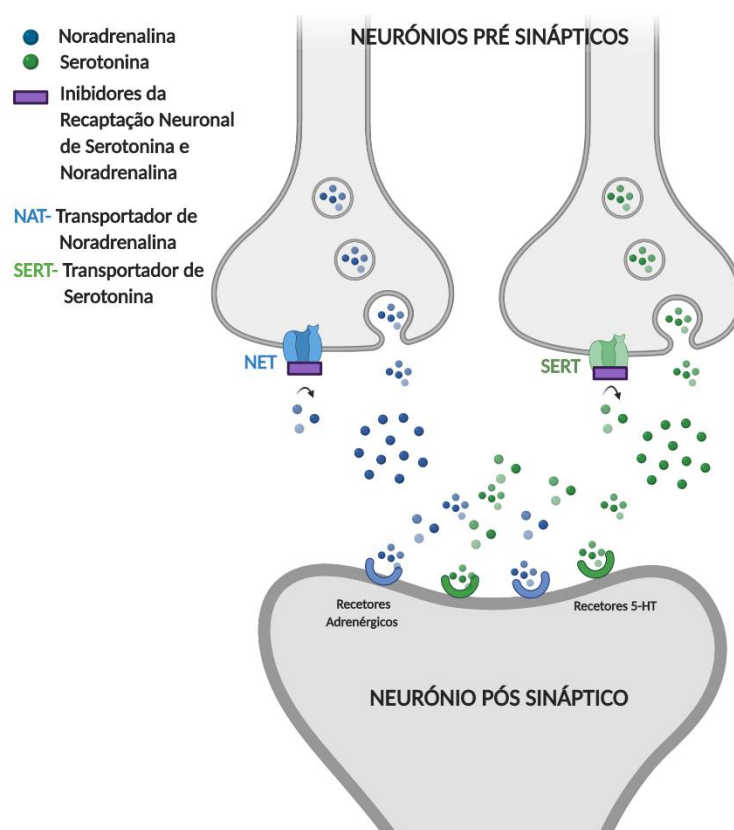
perda de peso e alterações a nível do trato gastrointestinal (TGI), entre outros.<sup>30</sup> Atualmente, os ISRS são os fármacos de primeira linha no tratamento da depressão.<sup>6</sup> Alguns exemplos de fármacos ISRS são a fluoxetina, paroxetina, sertralina e escitalopram.<sup>30</sup>



**Figura 6** - Mecanismo de ação dos Inibidores Seletivos da Recaptação Neuronal de Serotonina.<sup>37</sup>

#### **2.5.1.4 Inibidores da Recaptação Neuronal da Serotonina e Noradrenalina (IRSN)**

Os IRSN surgiram na década de 1990, com o objetivo de promover uma eficácia superior à dos ISRS. Assim, os IRSN apresentam em parte um mecanismo similar aos ISRS, bloqueando a ação do SERT, no entanto apresentam ainda um efeito adicional, através do bloqueio do transportador de noradrenalina (NAT), o que leva ao aumento destas monoaminas (5-HT e NA) na fenda sináptica. (Figura 7) Apesar de apresentar um efeito adicional comparativamente aos ISRS, esta classe não é administrada como primeira linha no tratamento da depressão devido aos efeitos adversos. Para além dos efeitos secundários provocados pelos ISRS, os IRSN apresentam outros efeitos, principalmente a nível cardíaco, sendo a hipertensão o principal efeito adverso desta classe. Como exemplos de IRSN temos a venlafaxina e a duloxetina, entre outros.<sup>30</sup>



**Figura 7** - Mecanismo de ação dos Inibidores da Recaptação Neuronal de Serotonina e Noradrenalina.<sup>38</sup>

### 2.5.1.5 Antidepressivos atípicos

A classe de antidepressivos atípicos engloba um conjunto de fármacos cujas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferem dos AD anteriormente explanados. Bupropiona, Mirtazapina, Trazadona, Vortioxetina e Agomelatina são alguns dos exemplos de fármacos que pertencem a esta categoria.<sup>39</sup>

#### Bupropiona

O cloridrato de bupropiona é um fármaco indicado para o tratamento da depressão e cessação tabágica. O mecanismo de ação da bupropiona não está completamente elucidado, contudo sabe-se que inibe a recaptação neuronal de NA e DA, facto que tornou a descoberta deste fármaco promissora pelo efeito farmacológico díspar do praticado pelas outras classes. Sabe-se ainda que não interage com a MAO, nem possui efeitos serotoninérgicos, anticolinérgicos ou anti-histaminérgicos. Os principais efeitos adversos que resultam do uso da bupropiona são agitação, náuseas, insónias, palpitações, tremores entre outros.<sup>39</sup>

## **Mirtazapina**

A mirtazapina é um composto com uma estrutura tetracíclica indicada para o tratamento da depressão. Resultados de estudos pré-clínicos demonstraram que este fármaco apresenta um mecanismo de ação múltiplo. A mirtazapina aumenta a liberação de NA, consequência do bloqueio dos recetores pré-sinápticos adrenérgicos  $\alpha_2$ . Adicionalmente, é um antagonista dos recetores 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub>, o que conduz a um aumento da liberação da 5-HT nas fendas sinápticas e aumento de peso, por bloqueio da ativação de recetores 5-HT<sub>2C</sub> a nível do hipotálamo, associados à saciedade. A mirtazapina é também um potente antagonista dos recetores H<sub>1</sub>, responsável pelos efeitos sedativos observados aquando o seu uso. Por último, a redução dos níveis de cortisol, tornou este fármaco um antidepressivo completamente diferente dos anteriores.<sup>39</sup> A mirtazapina melhora significativamente os sintomas da depressão apresentando poucos efeitos anticolinérgicos ou síndrome serotoninérgica<sup>40</sup> por não bloquear recetores 5-HT<sub>1</sub>. Os efeitos adversos mais comuns são o aumento do apetite e do peso e também a sonolência.<sup>39</sup>

## **Trazodona**

A trazodona é um fármaco atualmente aprovado para o tratamento da depressão, no entanto tem sido utilizado *off label* para inúmeras situações clínicas, graças ao seu mecanismo de ação multifuncional.<sup>41</sup> A trazodona apresenta uma dupla ação serotoninérgica, é um antagonista dos recetores 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub> e um inibidor seletivo da recaptção de 5-HT.<sup>39</sup> A trazodona é um fármaco dose-dependente. A doses baixas, apresenta uma ação hipnótica resultante do bloqueio do recetor 5-HT<sub>2A</sub>, apresentando também algum efeito a nível dos recetores H<sub>1</sub> e dos recetores adrenérgicos  $\alpha_1$ . Em doses mais elevadas, comporta-se como um antidepressivo, inibindo o SERT.<sup>42</sup> Este fármaco, tem sido muito utilizado para o tratamento da insónia devido às suas ações ansiolíticas e capacidade de regularizar o ciclo circadiano. Os efeitos adversos mais comuns observados pelo uso da trazodona são sedação, tonturas, hipotensão e alguns efeitos anticolinérgicos, como por exemplo, boca seca.<sup>39</sup>

## **Vortioxetina**

A vortioxetina foi aprovada pela *Food and Drugs Administration* (FDA) em setembro de 2013 para o tratamento da depressão.<sup>43</sup> É um fármaco multimodal, pois apresenta uma elevada afinidade de ligação e mecanismos de ação adicionais para diferentes recetores de 5-HT. Concretamente, a vortioxetina é um antagonista dos recetores 5-HT<sub>3A</sub> e 5-HT<sub>7</sub>, um agonista dos recetores 5-HT<sub>1A</sub> e agonista parcial dos recetores 5-HT<sub>1B</sub>, apresentando ainda uma elevada afinidade para o transportador pré-sináptico SERT, inibindo assim a recaptção de 5-HT.<sup>44</sup> A

vortioxetina possui também alguma afinidade para os transportadores e recetores de NA e DA, contudo muito reduzida quando comparada com a afinidade para a 5-HT. A sua eficácia clínica e tolerabilidade é comparada à de outros AD.<sup>32</sup> Relativamente aos efeitos secundários, o mais comum é a náusea, está relacionado com a dose e ocorre mais frequentemente nas mulheres. As cefaleias, boca seca e tonturas são também efeitos secundários adicionais observados com o uso da vortioxetina. Este fármaco não apresenta efeitos significativos no peso, contudo, apesar de em menor prevalência, pode observar-se disfunção sexual. Relativamente a efeitos secundários mais graves, registados na fase pós-comercialização temos, crise hipertensiva, pancreatite e aumento do risco de suicídio.<sup>39</sup>

### **Agomelatina**

A agomelatina é um fármaco que apresenta uma analogia estrutural com o neurotransmissor melatonina.<sup>45</sup> Este fármaco possui uma elevada afinidade para os recetores MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub> da melatonina, atuando como agonista. A agomelatina não apresenta afinidade para a maioria dos recetores de 5-HT, contudo possui alguma afinidade para certos recetores pertencentes à subfamília 5-HT<sub>2</sub>, atuando como antagonista dos recetores 5-HT<sub>2C</sub>.<sup>46</sup> Através da inibição do recetor 5-HT<sub>2C</sub>, a agomelatina melhora a neurotransmissão de NA e DA. Estudos revelaram ainda que o uso de agomelatina está associado ao aumento da expressão do BDNF, aumento da proliferação celular e da neurogênese no hipocampo.<sup>45</sup> Devido aos seus efeitos melatoninérgicos, a agomelatina apresenta uma melhoria significativa do ciclo sono-vigília.<sup>47</sup> Os principais efeitos secundários da agomelatina incluem, cefaleias, sonolência, insónia, alguns efeitos a nível do TGI e disfunção hepática, sendo necessária a monitorização das transaminases durante o seu uso.<sup>46</sup>

### **2.5.2 Limitações do Tratamento Atual e Efeitos Adversos**

A sobrecarga clínica associada à depressão traduz, em parte, a eficácia limitada dos tratamentos atuais.<sup>14</sup> Relativamente ao tratamento farmacológico atual da depressão, apesar dos AD serem a primeira abordagem há décadas e contribuírem para uma melhoria do estado clínico de muitos doentes, um subconjunto significativo revela pouco ou nenhum benefício terapêutico.<sup>15</sup> O principal fator limitante associado ao tratamento da depressão é que contribui para o impacto negativo da doença é a eficácia parcial dos AD.<sup>5</sup> O mecanismo de ação dos AD atuais, passa por corrigir os níveis de monoaminas nas fendas sinápticas. No entanto, a terapêutica da depressão, não pode consistir apenas na reversão desta irregularidade. Estudos científicos demonstraram diferenças estruturais significativas entre o cérebro tratado com antidepressivos e o cérebro não deprimido. Portanto é necessário

estudar separadamente a neurobiologia da depressão e os mecanismos de ação dos AD.<sup>16</sup> Os AD atualmente disponíveis, utilizados em monoterapia ou terapia combinada, estão associados a elevadas taxas de resposta parcial ou não resposta, resposta tardia e eficácia limitada.<sup>14</sup> Cerca de 30% dos doentes com depressão são refratários ao tratamento, para além disso, os AD necessitam de aproximadamente duas a quatro semanas para exercer o seu efeito terapêutico nos sintomas depressivos,<sup>8</sup> apesar dos níveis de monoaminas normalizarem rapidamente.<sup>3</sup> Este atraso no início de ação é considerado uma desvantagem notável no decorrer de um episódio depressivo agudo. Paralelamente, mesmo quando há uma melhoria dos efeitos depressivos, as certezas relativamente à capacidade de redução da ideação e comportamento suicida permanecem inconclusivas.<sup>15</sup> As opções farmacológicas que podem ser utilizadas para combater a não resposta à terapêutica são muito semelhantes às opções disponíveis no início do tratamento.<sup>6</sup> A primeira abordagem passa por aumentar a dose do AD, caso o limite superior da margem terapêutica ainda não tenha sido atingido, no entanto, esta tentativa de resolução pode intensificar os efeitos adversos. Outra abordagem possível, passa por substituir o AD atual por outro da mesma classe.<sup>24</sup>

A primeira geração de AD (ADT e MAOi) demonstrou uma elevada incidência de efeitos adversos. Os avanços da tecnologia e da pesquisa, na área da neurociência e psicofarmacologia permitiu o desenvolvimento de uma nova geração de AD (ISRS, IRSN, entre outros) com uma menor incidência de efeitos adversos.<sup>3</sup> Os efeitos adversos surgem normalmente na fase inicial do tratamento, que coincide com a fase onde ainda não se observa efeito terapêutico. Esta relação muitas vezes é a causa de uma menor adesão ao tratamento, sendo que a consciencialização do doente revela ser uma importante estratégia para contornar esta situação. Relativamente à persistência dos efeitos adversos, as cefaleias e náuseas normalmente resolvem-se no decorrer da primeira semana de tratamento, em contrapartida, a disfunção sexual e os efeitos anticolinérgicos, têm tendência a permanecer.<sup>24</sup>

O diminuto desenvolvimento de novas substâncias moleculares e a falta de progresso nos últimos 50 anos no domínio da doença,<sup>3</sup> reflete as limitações atuais observadas no tratamento da depressão, realçando a necessidade de desenvolver novos medicamentos antidepressivos mais eficazes e de ação mais rápida<sup>9</sup> ou estratégias alternativas para superar essas limitações.<sup>5</sup>



### 3. NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA DEPRESSÃO

Uma resposta antidepressiva mais eficaz, rápida e prolongada, constitui um grande desafio para o desenvolvimento de novas terapêuticas na depressão.<sup>15</sup> O inconsistente entendimento fisiopatológico da depressão revela ser um dos aspetos que mais dificulta o desenvolvimento destas novas terapêuticas.<sup>14</sup>

A psicoterapia e os AD integram as duas principais abordagens para combater a depressão, no entanto existe uma grande percentagem de doentes que não responde a estas duas opções terapêuticas, apresentando a condição clínica de depressão resistente ao tratamento (*Treatment Resistant Depression*, TRD). Portanto, é igualmente fundamental o conhecimento de alternativas eficazes para o tratamento desta fração de doentes.<sup>48</sup>

Atualmente já existem evidências clínicas promissoras de diferentes abordagens para o combate às limitações observadas no tratamento da patologia. Como terapêutica não farmacológica, destaca-se a Terapia Eletroconvulsiva (*Electroconvulsive Therapy*, ECT) e como terapêutica farmacológica, os antidepressores de ação rápida, e o papel dos fármacos alucinogénicos.

#### 3.1 Terapia Eletroconvulsiva

A ECT é um procedimento clínico que consiste na aplicação de estímulos elétricos com o objetivo de produzir uma convulsão generalizada.<sup>49</sup> A ECT surgiu há mais de meio século, no entanto a grande incidência de efeitos adversos e comprometimento cognitivo, limitou o seu uso.<sup>48</sup> Ao longo dos anos, os avanços na tecnologia tais como, a colocação dos elétrodos, o uso de anestesia e a utilização, nos aparelhos de ECT de ondas de pulso ultrabreve ou breve em detrimento de ondas de pulso sinusoidal, permitiram uma maior eficácia da terapêutica e a redução dos efeitos adversos.<sup>48;50</sup> Existem diferentes tipos de ECT, a unilateral ou bilateral, que se diferenciam pela colocação dos elétrodos. A escolha do tipo de ECT baseia-se sempre no princípio de maximizar a eficácia e minimizar os efeitos adversos cognitivos.<sup>48</sup>

O mecanismo de ação da ECT ainda não está totalmente estabelecido. Como a ECT desencadeia uma convulsão generalizada, há mudanças biológicas que não podem ser atribuídas a um único mecanismo de ação. As hipóteses variam desde o aumento dos níveis dos neurotransmissores nas fendas sinápticas, passando pela ação na desregulação neuroendócrina, efeitos anticonvulsivantes GABAérgicos e também uma ação a nível molecular. Estudos demonstraram que a ECT induz a neurogênese do hipocampo e neuroplasticidade.<sup>48</sup>

Inicialmente, a ECT era considerada uma terapia de segunda ou terceira linha, devido aos seus efeitos hostis. Era utilizada geralmente, apenas nos casos em que a terapêutica farmacológica e a psicoterapia não apresentavam melhorias no estado clínico do doente.<sup>51:52</sup> Contudo, estudos realizados revelaram que uma grande parte dos doentes com TRD obtiveram uma resposta significativa após a introdução da ECT.<sup>53</sup> Atualmente, a ECT é uma das abordagens alternativas de tratamento mais eficazes para doentes com depressão, particularmente para aqueles com TRD.<sup>54</sup> A utilização contínua da ECT como terapia no tratamento da depressão demonstrou, através de estudos de imagem, alterações na plasticidade estrutural e funcional do cérebro, especialmente a nível do sistema límbico, o que poderá explicar a melhoria dos sintomas observada. Em certos casos, a ECT não só permite a melhoria significativa dos sintomas depressivos, mas também apresenta efeitos superiores aos experienciados pela psicoterapia e pelos AD.<sup>49</sup> A ECT induz, em larga escala, a expressão de BDNF no hipocampo e no PFC, facto que pode explicar a maior eficácia terapêutica desta técnica.<sup>14</sup> A melhoria da técnica ao longo dos anos e o uso da anestesia contribuíram significativamente para a diminuição das complicações associadas à ECT e dos efeitos cognitivos negativos, aumentando, por conseguinte, a satisfação do doente.<sup>48</sup> Os efeitos adversos da ECT, estão maioritariamente relacionados com a tolerabilidade da terapia e, em menor quantidade, com a sua eficácia.<sup>48</sup> Geralmente, os efeitos adversos da ECT são observados durante ou imediatamente a seguir a uma sessão de ECT e estão diretamente relacionados com o uso da anestesia ou com a utilização de outros fármacos durante a sessão. Estes efeitos adversos são normalmente leves e transitórios e como exemplos temos, boca seca, náusea, dor de cabeça, mialgia e estados de desorientação.<sup>55</sup>

## **3.2 Antidepressores de Ação Rápida**

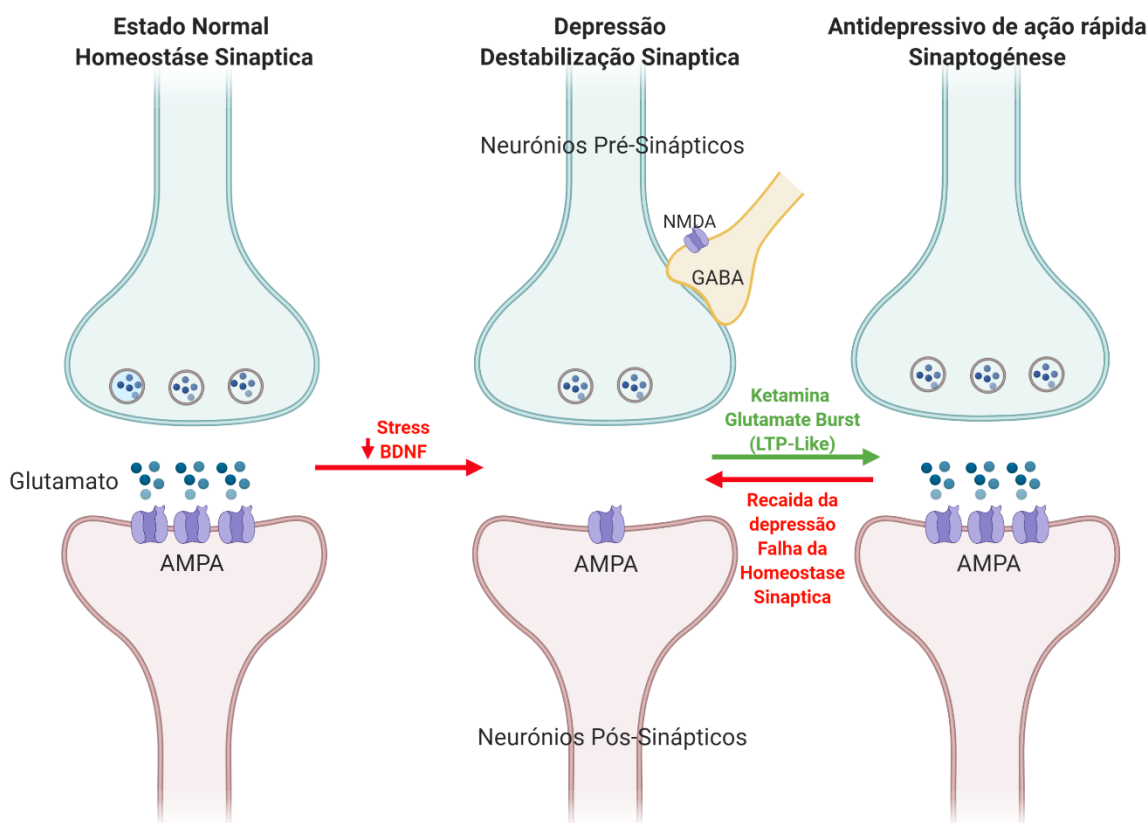
### **3.2.1 Ketamina e Esketamina**

A ketamina é um antagonista não competitivo do recetor NMDA do glutamato,<sup>56</sup> foi desenvolvida e introduzida na prática clínica na década de 1960 como uma alternativa mais segura à fenciclidina (fenilcicloexilpiperidina, vulgarmente conhecida por PCP), um fármaco anestésico.<sup>57</sup> Atualmente, a ketamina é um dos anestésicos gerais de uso humano mais utilizado e está indicada para o tratamento de várias condições clínicas de dor, tais como, dor neuropática, dor crónica e dor aguda pós-operatória, sendo também utilizada, de forma frequente, na medicina veterinária.<sup>15</sup> A ketamina é um fármaco anestésico, no entanto estudos demonstraram que em baixas doses, apresentava efeitos antidepressivos, sendo considerado por isso, um fármaco com efeitos dose dependente.<sup>9</sup> Estudos de prova de conceito iniciais, indicaram que uma dose única subanestésica de ketamina (0,5 mg/Kg) administrada durante

um período de quarenta minutos por via intravenosa, produz um início de ação antidepressiva relativamente rápida e duradoura em apenas 2h e sustentada por 7 dias, como comprovado pelo teste de natação forçada em modelos animais e em doentes deprimidos refratários aos tratamentos clássicos pelos inibidores de recaptção neuronal de indolaminas e catecolaminas.<sup>1,9</sup> O uso da ketamina mostrou ainda uma associação significativa entre o fármaco e efeitos anti suicídio rápidos.<sup>1</sup> Para além destes efeitos, permite atenuar outros sintomas da depressão tais como, fadiga, anedonia e problemas relacionados com o sono.<sup>15</sup> A evidência de que a ketamina produz uma resposta antidepressiva rápida e duradoura em doentes com TRD é considerada um dos avanços mais significativos na psiquiatria,<sup>15</sup> desde a descoberta dos AD monoaminérgicos.<sup>9</sup> Investigações recentes mostraram que a ketamina pode ser eficaz não só no tratamento da TRD, mas também em diversas patologias do foro psiquiátrico resistentes ao tratamento tais como, perturbação obsessiva-compulsiva, stress pós-traumático, entre outros.<sup>15</sup> Apesar de atuar em diferentes recetores e sistemas de neurotransmissores, apresenta um efeito predominante a nível dos recetores NMDA (NMDAR).

O mecanismo de ação da ketamina subjacente aos efeitos antidepressivos tem sido alvo de várias investigações, sendo que várias teorias têm sido postuladas,<sup>1</sup> tais como, seletividade para o subtipo 2B do NMDAR, mais conhecido por NR2B, uma vez que estudos revelam estar envolvido na produção dos efeitos antidepressivos, o que explica a ausência de atividade antidepressiva associada a antagonistas não seletivos dos NMDAR. O NR2B encontra-se expresso maioritariamente em locais extra-sinápticos e está relacionado com o aumento da expressão do BDNF,<sup>57</sup> o que permite um aumento rápido do número de sinapses no PFC e reversão dos deficits causados pelo stress crónico.<sup>9</sup> A depressão e o stress estão relacionadas com uma atrofia neuronal e diminuição das conexões sinápticas no PFC e no hipocampo, resultado da diminuição da expressão e libertação de BDNF e do aumento dos níveis de glicocorticoides. A ketamina provoca um fenómeno denominado de explosão de glutamato (*glutamate burst*) que resulta num aumento do processo de sinaptogénese comparado à potenciação de longa duração (*Long Term Potentiation*, LTP). O aumento do número de sinapses no córtex pré-frontal ocorre após 2h da sua administração, o que coincide com a resposta terapêutica. Pensa-se que este processo ocorra através do bloqueio dos NMDAR localizados nos interneurónios GABAérgicos resultando na desinibição da neurotransmissão glutamatérgica<sup>9</sup> (Figura 8). Para além do efeito a nível dos NMDAR, há evidências de que a ketamina possa atuar também a nível dos recetores dopaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos e opioides em menor grau.<sup>58</sup>

A ketamina é uma mistura racémica com quantidades iguais de dois enantiômeros S (+) ketamina e R (-) ketamina. A S (+) ketamina, também denominada por esketamina, apresenta uma afinidade para o NMDAR quatro vezes superior do que a R (-) ketamina, portanto, o potencial uso da ketamina na depressão está focado na esketamina.<sup>57</sup> As vias, intravenosa (IV) e intramuscular (IM) são as mais utilizadas para a administração da ketamina, devido à sua biodisponibilidade oral limitada.<sup>57</sup> Assim, a administração IV e IM constituem um obstáculo para o regime de ambulatório,<sup>15</sup> o que levou ao desenvolvimento de uma formulação administrada por via intranasal, uma via não invasiva e que pode ser administrada pelo próprio doente, contornando assim também a baixa biodisponibilidade oral.<sup>3</sup> A FDA aprovou, em março de 2019, a esketamina intranasal (SPRAVATO®) para o tratamento da TRD.<sup>15</sup> A descoberta da ketamina como tratamento revolucionário na depressão foi considerado o avanço mais significativo da psiquiatria nos últimos decénios.<sup>15</sup> No entanto, o uso prolongado da ketamina está associado a neurotoxicidade, que pode levar ao comprometimento neurocognitivo.<sup>57</sup>



**Figura 8** - Mecanismo de “glutamate burst” observado pela ketamina. (Adaptado de Duman, 2014)<sup>9</sup>

### 3.2.2 Outros Antidepressores de Ação Rápida

No seguimento do sucesso com a Ketamina, a investigação com outras substâncias químicas, que potencialmente apresentam propriedades antidepressivas de ação rápida, aumentou.<sup>1</sup> O óxido nítrico (N<sub>2</sub>O) é usado para indução de um estado de anestesia geral. Tal como a Ketamina, apresenta como mecanismo de ação o antagonismo dos NMDAR, e também atua a nível dos recetores de 5-HT e DA. Um estudo realizado demonstrou que os sintomas depressivos melhoraram consideravelmente no grupo de doentes que foi submetido ao óxido nítrico durante um período de duas horas, comparativamente ao grupo placebo, e estes efeitos permaneceram até um dia após o tratamento. Contudo, são necessários mais estudos para sustentar esta descoberta. Atualmente, esta substância encontra-se em fase I e II de ensaios clínicos para determinar a dose, segurança e eficácia ideais.<sup>15</sup>

### 3.3 Fármacos Alucinogénicos

A utilização de fármacos com efeitos alucinogénicos pela população iniciou-se há muitas décadas. Primitivamente, estes fármacos eram usados em todo o mundo por diferentes culturas para fins recreativos, de cura ou para rituais.<sup>60</sup> A era moderna dos fármacos com efeitos alucinogénicos começou em 1943 aquando da descoberta accidental da Dietilamida do

Ácido Lisérgico (LSD), pelo químico de grande renome Albert Hoffman, durante uma pesquisa com alcaloides do fungo *Claviceps purpúrea*. As primeiras pesquisas com este tipo de fármacos exploraram dois padrões de tratamento, a administração de doses baixas durante várias sessões, como complemento da psicoterapia e, por outro lado, a administração de doses mais altas em apenas uma ou num número reduzido de sessões, com o objetivo de induzir uma experiência alucinogénia. Estes padrões foram estudados em indivíduos com perturbações por uso de substâncias com a finalidade de alterar padrões habituais de comportamentos e pensamentos. Devido aos resultados clinicamente favoráveis, estes agentes farmacológicos foram elogiados por diversos especialistas caracterizando-os como uma terapia inovadora para o tratamento de patologias do foro psiquiátrico refratárias ao tratamento.<sup>60</sup> No entanto, na década de 1960, o uso promissor dos fármacos com efeitos alucinogénicos para tratamento e terapia rapidamente se tornou num problema de saúde pública, pois o fabrico e distribuição de forma ilícita, conduziram a um uso generalizado, no chamado mercado negro, em ambientes desfavoráveis e descontrolados, geralmente por indivíduos que apresentavam condições psiquiátricas pré-mórbidas significativas. Consequentemente, estes fármacos foram classificados como a classe mais restrita de medicamentos, o que conduziu a uma interrupção abrupta da pesquisa nesta área.<sup>60</sup> Após algumas décadas e períodos de obstáculos a nível regulamentar, a pesquisa retomou, assim como o interesse no uso clínico destas substâncias.<sup>61</sup> Atualmente, esta classe de fármacos abrange uma variedade de substâncias que provocam alterações a nível dos domínios cognitivo e emocional.<sup>60</sup> A psilocibina, LSD e a dimetiltriptamina (DMT) são alguns exemplos de fármacos com efeitos alucinogénicos que revelaram benefícios clínicos promissores em várias doenças mentais, tais como, ansiedade, TRD, stress pós-traumático e perturbações por uso de substâncias.<sup>60</sup>

### **3.3.1 Psilocibina e outros fármacos alucinogénicos**

A psilocibina (O-fosforil-4-hidróxi-N, N-dimetiltriptamina) é um alcaloide indólico que pode ser encontrado em várias espécies de cogumelos do género *Psilocybe*.<sup>60</sup> Após a ingestão, a psilocibina é desfosforilada e forma o seu metabolito ativo, a psilocina (4-hidróxi-N, N-dimetiltriptamina) que é estruturalmente semelhante à 5-HT, daí o seu interesse para o tratamento da depressão.<sup>62</sup> A psilocibina é um agonista dos recetores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>, sendo o agonismo do recetor 5-HT<sub>2A</sub> responsável pela atividade alucinogénica.<sup>63</sup> Relativamente ao papel da psilocibina na depressão, um estudo inicial que incluiu doentes com cancro em estado avançado, demonstrou que o fármaco minorou significativamente os sintomas depressivos até seis meses após o tratamento. Com base nestes resultados, vários ensaios clínicos posteriores comprovaram que a psilocibina atenua a depressão associada ao

cancro em estado avançado. Dois ensaios clínicos de maior escala, de *Ross et al.*<sup>64</sup> e *Griffiths et al.*<sup>65</sup>, analisaram os efeitos antidepressivos e ansiolíticos de uma dose unitária de psilocibina. Ambos os ensaios mostraram que a psilocibina, após uma única administração, reduz rapidamente os sintomas da depressão e ansiedade e que a mesma é segura e bem tolerada. Contudo, apesar destes ensaios clínicos com potentes agonistas serotoninérgicos demonstrarem tolerabilidade, ainda é muito cedo para concluir se estes fármacos são seguros a longo prazo para uso no tratamento da depressão.<sup>15</sup> A psilocibina mostrou-se igualmente promissora no tratamento de outras patologias mentais, tais como, a perturbação obsessiva-compulsiva, alcoolismo, cessação tabágica e estados de ansiedade associada a diagnósticos terminais.<sup>66</sup>

Estudos que envolveram outros fármacos serotoninérgicos com efeitos alucinogénicos, combinados com psicoterapia, revelaram também resultados promissores.<sup>66</sup> O LSD é uma das substâncias alucinogénicas mais potentes conhecidas. Tal como a psilocibina, o LSD é um agonista do recetor 5-HT<sub>2A</sub>,<sup>60</sup> no entanto apresenta ainda um efeito adicional a nível da neurotransmissão dopaminérgica.<sup>67</sup> Enquanto que na fase inicial de investigação nesta área, a maioria dos ensaios clínicos utilizava LSD, atualmente a psilocibina é mais utilizada devido às suas propriedades mais favoráveis. Por esta razão, os estudos com LSD são menores, em comparação com a psilocibina.<sup>60</sup> A ayahuasca é uma bebida tradicionalmente utilizada em rituais espirituais por diferentes tribos indígenas em vários países. É constituída por uma mistura de duas plantas, *Psychotria viridis*, que contém a substância psicoativa DMT, um agonista dos recetores de 5-HT, e *Banisteriopsis caapi*, rica em inibidores reversíveis da MAO.<sup>68</sup> Os efeitos agudos da ayahuasca incluem alterações a nível cognitivo, emocional, afetivo e da perceção, e duram em média quatro horas.<sup>69</sup> A ayahuasca apresenta um perfil de segurança favorável, apesar de desencadear náuseas, vômitos e diarreia como efeitos secundários. Outro ponto positivo é que, contrariamente a várias substâncias psicoativas, a ayahuasca não apresenta efeitos de dependência. Um estudo sobre os efeitos da ayahuasca em doentes com TRD, realizado nos mesmos moldes dos estudos anteriormente referidos com a psilocibina, demonstrou uma redução significativa dos sintomas da depressão nas primeiras horas após a administração.<sup>68</sup> Todavia, são necessários mais estudos com ayahuasca para sustentar as evidências clínicas do uso desta substância na TRD.<sup>60</sup>

#### **4. CONCLUSÃO**

Apesar da fastidiosa prevalência da depressão e dos contínuos esforços para aumentar o conhecimento, a doença permanece subdiagnosticada e por sua vez, subtratada, sendo considerada um desafio clínico, social, económico e de saúde pública. O diagnóstico e tratamento precoces e adequados, são indicadores positivos para alcançar a recuperação.

As opções terapêuticas atualmente disponíveis para o tratamento da depressão apresentam algumas limitações. O início de ação tardio, a resposta parcial e a elevada incidência de efeitos adversos são alguns fatores que podem levar muitas vezes ao abandono da terapêutica por parte dos doentes, refletindo a alta taxa de insucesso no combate à patologia. Para além destes fatores, uma fração de doentes demonstra ser resistente ao tratamento atual, tornando emergente o desenvolvimento de abordagens alternativas eficazes.

Com base nas limitações do tratamento, diferentes abordagens foram desenvolvidas, apresentando atualmente evidências clínicas promissoras. Relativamente à terapêutica não farmacológica, a ECT revelou ser relativamente segura e eficaz no tratamento da depressão podendo, por vezes, ser uma abordagem melhor para a diminuição dos sintomas, comparativamente ao uso de medicamentos. A descoberta de uma nova classe de antidepressivos que produzem efeitos rápidos, teve grande impacto nesta área, não só por permitir um tratamento rápido e eficaz extremamente necessário, mas também por ter sido o marco para a identificação de alvos adicionais de resposta terapêutica. A psilocibina, LSD e a DMT são alguns exemplos de fármacos com efeitos alucinogénicos que revelaram ter um impacto positivo no tratamento de várias doenças psiquiátricas, destacando-se a depressão. Contudo, a pesquisa com este tipo de fármacos encontra-se ainda numa fase preliminar, sendo necessário mais estudos sustentar questões relativas à sua segurança.



## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KRAUS, Christoph *et al.* - **Prognosis and improved outcomes in major depression: a review.** *Translational Psychiatry.* (2019).
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - American Psychiatric Association, 2013. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.).**
3. VILLAS BOAS, Gustavo Roberto *et al.* - **Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment.** *European Journal of Pharmacology.* February (2019) 99–121.
4. FAQUIH, Amber E. *et al.* - **A Review of Novel Antidepressants: A Guide for Clinicians.** *Cureus* (2019).
5. PEREZ-CABALLERO, L. *et al.* - **Monoaminergic system and depression. Cell and Tissue Research.** (2019) 107–113.
6. MALHI, Gin S.; MANN, J. John - **Depression. The Lancet.** (2018) 2299–2312.
7. BERTON, Olivier; NESTLER, Eric J. - **New approaches to antidepressant drug discovery: Beyond monoamines.** *Nature Reviews Neuroscience.* (2006) 137–151.
8. BOKU, Shuken *et al.* - **Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis.** *Computer Graphics Forum.* (2018) 3–12.
9. DUMAN, Ronald S. - **Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections.** *Dialogues in Clinical Neuroscience.* (2014) 127–134.
10. JESULOLA, Emmanuel; MICALOS, Peter; BAGULEY, Ian J. - **Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet?** *Behavioural Brain Research.* (2018) 79–90.
11. WHO - **Depression and Other Common Mental Disorders** - Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization. (2017).
12. KUEHNER, Christine - **Why is depression more common among women than among men?** *The Lancet Psychiatry.* (2017) 146–158.
13. HIRSCHFELD, Robert M. A. - **The epidemiology of depression and the evolution of treatment.** *Journal of Clinical Psychiatry.* (2012) 5–9.

14. DUMAN, Ronald S. *et al.* - **Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants.** *Nature Medicine.* (2016) 238–249.
15. KRAUS, Christoph *et al.* - **The influence of ketamine on drug discovery in depression.** *Drug Discovery Today.* (2019) 2033–2043.
16. WILLNER, Paul; SCHEEL-KRÜGER, Jørgen; BELZUNG, Catherine - **The neurobiology of depression and antidepressant action.** *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* (2013) 2331–2371.
17. LIU, Yi; ZHAO, Jingping; GUO, Wenbin - **Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders.** *Frontiers in Psychology.* (2018) 1–8.
18. ASARNOW, Lauren D. - **Depression and sleep: what has the treatment research revealed and could the HPA axis be a potential mechanism?** *Current Opinion in Psychology.* (2020) 112–116.
19. PATRICIA GAETE, Helen - **Hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, chronic stress, hair cortisol, metabolic syndrome and mindfulness.** *Integrative Molecular Medicine.* (2016) 776–779.
20. LEONARD, Brian E. - **Inflammation and depression: A causal or coincidental link to the pathophysiology?** *Acta Neuropsychiatrica.* (2018) 1–16.
21. STRASSER, Barbara *et al.* - **Mechanisms of inflammation-associated depression: Immune influences on tryptophan and phenylalanine metabolisms.** *Em Current Topics in Behavioral Neurosciences* (2017).
22. SANACORA, Gerard; TRECCANI, Giulia; POPOLI, Maurizio - **Towards a glutamate hypothesis of depression: An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders.** *Neuropharmacology.* (2012) 63–77.
23. MURROUGH, James W.; ABDALLAH, Chadi G.; MATHEW, Sanjay J. - **Targeting glutamate signalling in depression: Progress and prospects.** *Nature Reviews Drug Discovery.* (2017) 472–486.
24. DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Normas DGS: Terapêutica Farmacológica da Depressão major e da sua Recorrência no Adulto.** (2012).
25. WHO - **International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10).** World Health Organization. (2016).

26. GARTLEHNER G et al. - **Nonpharmacological Versus Pharmacological Treatments for Adult Patients With Major Depressive Disorder.** Agency for Healthcare Research and Quality. (2015) 283–293.
27. KONDURU, Jhansi - **A Review on Antidepressant Drugs.** *Advances in Pharmacoepidemiology & Drug Safety.* (2014) 1–2.
28. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE - **Depression in adults: recognition and management.** NICE. (2009).
29. CHOCKALINGAM, Ravikumar; GOTT, Britt M.; CONWAY, Charles R. - **Tricyclic Antidepressants and Monoamine Oxidase Inhibitors: Are They Too Old for a New Look?** *Handbook of Experimental Pharmacology.* (2019) 37–48.
30. RANG, H.P., RITTER, J.M., FLOWER, R.J., HENDERSON, G. - **Rang & Dale's Pharmacology, 8th Edition.** (2015).
31. AGUIAR, C. Clayton et al. - **Drogas antidepressivas.** *Acta Medica Portuguesa.* (2011).
32. HILLHOUSE, Todd M.; PORTER, Joseph H. - **A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate.** *Experimental and Clinical Psychopharmacology.* (2015).
33. ASWAL, Naveen; SINGH, Sudhir Kumar; KAMARAPU, Praneeth - **Study on Antidepressant Drug to Cure Depression.** *Journal of Formulation Science & Bioavailability.* (2018).
34. SHULMAN, Kenneth I.; HERRMANN, Nathan; WALKER, Scott E. - **Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression.** *CNS Drugs.* (2013) 789–797.
35. INSTITUTE, Lundbeck - **The mechanism of action of monoamine oxidase A inhibitors.** (2016). Disponível em <https://institute.progress.im/en/content/mechanism-action-monoamine-oxidase-inhibitors>
36. INSTITUTE, Lundbeck - **The mechanism of action of monoamine oxidase B inhibitors.** (2016). Disponível em <https://institute.progress.im/en/content/mechanism-action-monoamine-oxidase-b-inhibitors>
37. INSTITUTE, Lundbeck - **The mechanism of action of selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs).** (2016). Disponível em <https://institute.progress.im/en/content/mechanism-action-selective-serotonin-re-uptake-inhibitors-ssris>

38. INSTITUTE, Lundbeck - **The mechanism of action of selective serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitors (SNRIs)**. (2016). Disponível em <https://institute.progress.im/en/content/mechanism-action-selective-serotonin-andnoradrenaline-re-uptake-inhibitors-snrri>
39. SCHWASINGER-SCHMIDT, T. E.; MACALUSO, M. - **Other Antidepressants**. **Handbook of Experimental Pharmacology**. (2019) 325–355.
40. ALAM, Abdulkader; VORONOVICH, Zoya; CARLEY, Joseph A. - **A review of therapeutic uses of mirtazapine in psychiatric and medical conditions**. Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry. (2013) 1–16.
41. FAGIOLINI, Andrea *et al.* - **Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder**. CNS Drugs. (2012) 1033–1049.
42. STAHL, Stephen M. - **Mechanism of Action of Trazodone**. CNS Spectrums. (2009).
43. SANCHEZ, Connie; ASIN, Karen E.; ARTIGAS, Francesc - **Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data**. Pharmacology and Therapeutics. (2015) 43–57.
44. D'AGOSTINO, Andrew; ENGLISH, Clayton D.; REY, Jose A. - **Vortioxetine (brintellix): A new serotonergic antidepressant**. P&T. (2015) 36–40.
45. SMERALDI, Enrico; DELMONTE, Dario - **Agomelatine in depression**. **Expert Opinion on Drug Safety**. (2013) 873–880.
46. NORMAN, Trevor R.; OLVER, James S. - **Agomelatine for depression: expanding the horizons?** Expert Opinion on Pharmacotherapy. (2019) 647–656.
47. GUARDIOLA-LEMAITRE, B. *et al.* - **Agomelatine: Mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties**. **British Journal of Pharmacology**. (2014) 3604–3619.
48. HERMIDA, Adriana P. *et al.* - **Electroconvulsive Therapy in Depression: Current Practice and Future Direction**. Psychiatric Clinics of North America. (2018) 341–353.
49. LI, Ming *et al.* - **Effects of Electroconvulsive Therapy on Depression and Its Potential Mechanism**. Frontiers in Psychology. (2020) 1–13.
50. SPAANS, Harm Pieter *et al.* - **Efficacy of ultrabrief pulse electroconvulsive therapy for depression: A systematic review**. Journal of Affective Disorders. (2013) 720–726.

51. KELLNER, Charles H. *et al.* - **Right unilateral ultrabrief pulse ECT in geriatric depression: Phase I of the PRIDE study.** *American Journal of Psychiatry.* (2016) 1101–1109.
52. KARAYAĞMURLU, Ali *et al.* - **Efficacy and Safety of Electroconvulsive Therapy in Adolescents: A Retrospective Chart Review Study from Turkey.** *Journal of ECT.* (2020) 54–59.
53. WEINER, Richard D.; RETI, Irving M. - **Key updates in the clinical application of electroconvulsive therapy.** *International Review of Psychiatry.* (2017) 54–62.
54. REN, Li *et al.* - **Ketamine in electroconvulsive therapy for depressive disorder: A systematic review and meta-analysis.** *Journal of Psychiatric Research.* (2018) 144–156.
55. ANDRADE, Chittaranjan; ARUMUGHAM, Shyam Sundar; THIRTHALLI, Jagadisha - **Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy.** *Psychiatric Clinics of North America.* (2016) 513–530.
56. ZHENG, Wei *et al.* - **Adjunctive ketamine and electroconvulsive therapy for major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials.** *Journal of Affective Disorders.* (2019) 123–131.
57. MOLERO, P. *et al.* - **Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review.** *CNS Drugs.* (2018) 411–420.
58. JARDIN, Kristian Gaarn DU *et al.* - **Potential involvement of serotonergic signaling in ketamine's antidepressant actions: A critical review.** *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* (2016) 27–38.
59. HENTER, Ioline D.; SOUSA, Rafael Teixeira DE; ZARATE, Carlos A. - **Glutamatergic Modulators in Depression.** *Harvard Review of Psychiatry.* (2018) 307–319.
60. CHI, Tingying; GOLD, Jessica A. - **A review of emerging therapeutic potential of psychedelic drugs in the treatment of psychiatric illnesses.** *Journal of the Neurological Sciences.* (2020).
61. REICHE, Simon *et al.* - **Serotonergic hallucinogens in the treatment of anxiety and depression in patients suffering from a life-threatening disease: A systematic review.** *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* (2018) 1–10.
62. TYLŠ, Filip; PÁLENÍČEK, Tomáš; HORÁČEK, Jiří - **Psilocybin - Summary of knowledge and new perspectives.** *European Neuropsychopharmacology.* (2014) 342–356.

63. GROB, Charles S. *et al.* - **Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer.** *Archives of General Psychiatry.* (2011) 71–78.
64. ROSS, Stephen *et al.* - **Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial.** *Journal of Psychopharmacology.* (2016) 1165–1180.
65. GRIFFITHS, Roland R. *et al.* - **Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial.** *Journal of Psychopharmacology.* ISSN 146172 (2016) 1181–1197.
66. CARHART-HARRIS, R. L. *et al.* - **Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up.** *Psychopharmacology.* (2018) 399–408.
67. NICHOLS, David E. - **Psychedelics.** *Pharmacological Reviews.* (2016).
68. PALHANO-FONTES, Fernanda *et al.* - **Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial.** *Psychological Medicine.* (2019) 655–663.
69. FRECSKA, Ede; BOKOR, Petra; WINKELMAN, Michael - **The therapeutic potentials of ayahuasca: Possible effects against various diseases of civilization.** *Frontiers in Pharmacology.* (2016) 1–17.