



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Noémia Maria Abreu Teixeira

Relatórios de Estágio sob a orientação do Dr. David Dias Costa e do Dr. João Manuel Baliza Santiago Maia e Monografia intitulada “Privação de sono e a sua relação com a depressão” sob a orientação da Professora Doutora Catarina Alexandra dos Reis Vale Gomes, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Noémia Maria Abreu Teixeira

Relatórios de Estágio sob a orientação do Dr. David Dias Costa e do Dr. João Manuel Baliza Santiago Maia e Monografia intitulada “Privação de sono e a sua relação com a depressão” sob a orientação da Professora Doutora Catarina Alexandra dos Reis Vale Gomes, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Noémia Maria Abreu Teixeira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018308746, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Privação de sono e a sua relação com a depressão” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 8 de setembro de 2023.

Noémia Maria Abreu Teixeira

(Noémia Maria Abreu Teixeira)

Agradecimentos

Aos meus pais, por serem os meus pilares, por acreditarem sempre em mim, por tudo. Sem vocês nada disto seria possível.

Ao meu pai, que apesar de ter partido recentemente, sei que está sempre comigo. Obrigada por todo o amor, por tudo o que me ensinaste, por seres o melhor pai, por tudo. Amo-te para sempre.

À minha mãe, que me inspira e me guia todos os dias, pelo apoio incondicional, por tudo o que faz por mim, por ser a minha melhor amiga.

Ao meu irmão, Nuno, por todo o apoio e amor, por estar sempre presente, por ser meu companheiro da vida.

Ao Diogo, meu namorado e melhor amigo, por acreditar sempre em mim, por ter estado ao meu lado nos momentos de alegria e aflição, por todo o amor e carinho.

Aos restantes membros da minha família e amigos, por todo o amor, amizade, apoio e motivação.

À equipa da Farmácia Machado, por todos os ensinamentos, pelas brincadeiras, pelo apoio, paciência, confiança e amizade. Levo-vos no coração.

À equipa da BasePoint Consulting Services, por tudo o que me ensinaram, pelos conselhos e por todo o carinho.

À Professora Doutora Catarina Gomes, pela orientação, pelas sugestões e pelo apoio.

À minha madrinha, Margarida, e à Serpa, pela vossa amizade e por todo o apoio. Este percurso não seria o mesmo sem vocês.

À Eduarda Domingues, por ter sido a minha companheira no estágio em farmácia comunitária.

A ti Coimbra, que me deste tanto e me viste crescer.

O meu mais sentido obrigada!

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares

Abreviaturas.....	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. ANÁLISE SWOT	10
2.1. <i>Strengths</i> – Pontos Fortes.....	10
2.1.1. Integração na equipa	10
2.1.2. Desenvolvimento de competências.....	11
2.1.3. Responsabilidade e compromisso nas tarefas	11
2.2. <i>Weaknesses</i> – Pontos Fracos	12
2.2.1. Pouca informação disponível em relação a alguns ingredientes cosméticos	12
2.2.2. Duração do estágio	12
2.3. <i>Opportunities</i> – Oportunidades.....	12
2.3.1. Formações.....	12
2.3.2. Conciliação vida pessoal / teletrabalho.....	13
2.4. <i>Threats</i> – Ameaças.....	13
2.4.1. Área dos medicamentos não abrangida.....	13
2.4.2. Competências fora da formação base de MICF.....	13
2.4.3. Ausência do trabalho em equipa presencial.....	13
3. CONCLUSÃO.....	14
4. BIBLIOGRAFIA.....	15

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas.....	17
1. INTRODUÇÃO	18
2. ANÁLISE SWOT	19
2.1. <i>Strengths</i> – Pontos Fortes.....	19
2.1.1. Integração na equipa	19
2.1.2. Conhecimento de inglês.....	20
2.1.3. Aprendizagem e consolidação de conhecimentos; desenvolvimento de competências.....	20
2.1.4. Proatividade	20
2.2. <i>Weaknesses</i> – Pontos Fracos	21
2.2.1. Nomes comerciais e indicação terapêutica	21
2.2.2. Primeiro contacto com algumas tarefas do farmacêutico	21
2.2.3. Receitas manuais	22
2.2.4. Aconselhamento dermocosmético.....	22
2.3. <i>Opportunities</i> – Oportunidades.....	23
2.3.1. Participação em formações complementares.....	23
2.3.2. Localização da farmácia e heterogeneidade dos utentes	23
2.3.3. Novo <i>software</i> Sifarma®	24
2.3.4. Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro.....	24
2.4. <i>Threats</i> – Ameaças.....	25
2.4.1. Ausência de medicamentos manipulados	25
2.4.2. Imagem do estagiário	25

2.4.3. <i>Stocks</i> e medicamentos esgotados	26
3. CASOS PRÁTICOS	26
4. CONCLUSÃO.....	29
5. BIBLIOGRAFIA.....	30

Parte III – Monografia "Privação de sono e a sua relação com a depressão"

Abreviaturas.....	32
Resumo	34
Abstract	35
1. INTRODUÇÃO	36
2. FASES DO SONO, SUA REGULAÇÃO E PRINCIPAIS ALTERAÇÕES PATOLÓGICAS.....	37
2.1. Fases do sono	38
2.1.1. Sono NREM.....	39
2.1.2. Sono REM.....	40
2.2. Regulação do sono.....	40
2.2.1. Ciclo sono-vigília, ritmo circadiano e pressão homeostática	40
2.3. Principais distúrbios do sono	43
2.4. Privação do sono e seu impacto no organismo	45
2.5. Terapêutica.....	46
3. DEPRESSÃO, ASPETOS EPIDEMIOLÓGICOS E FISIOPATOLOGIA	50
3.1. Fisiopatologia.....	51
3.1.1. Hipótese das monoaminas.....	51
3.1.2. Hipótese neurotrófica	51
3.1.3. Hipótese do glutamato	52
3.1.4. Hipótese da desregulação do eixo HPA.....	52
3.1.5. Hipótese da neuroinflamação.....	52
4. POSSÍVEIS MECANISMOS QUE CONTRIBUEM PARA A RELAÇÃO PRIVAÇÃO DE SONO-DEPRESSÃO	53
4.1. Domínio biológico	53
4.1.1. Hipótese Inflamatória.....	53
4.1.2. Hipótese da hiperativação do eixo HPA	55
4.1.3. Hipótese genética	56
4.1.4. Mudanças na arquitetura do sono.....	58
4.1.5. A predominância nas mulheres.....	59
4.2. Domínio psicológico.....	62
4.3. Domínio social.....	62
5. ABORDAGEM FARMACÊUTICA	63
6. CONCLUSÃO.....	65
BIBLIOGRAFIA	66

Parte I

Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares

BasePoint Consulting Services



Sob orientação do Dr. David Dias Costa

Abreviaturas

AR	Assuntos Regulamentares
BPCS	BasePoint Consulting Services
CIR	<i>Cosmetic Ingredient Review</i>
CLP	<i>Classification, Labelling and Packaging</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
ECHA	<i>European Chemicals Agency</i>
EM	Estado-Membro
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
PC	Produto Cosmético
PIF	<i>Product Information File</i>
REACH	<i>Registration, Evaluation and Authorization of Chemical Substances</i>
SCCS	<i>Scientific Committee on Consumer Safety</i>
SWOT	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
UE	União Europeia

I. INTRODUÇÃO

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, através do estabelecimento de diversos protocolos com várias entidades do setor farmacêutico, dá a oportunidade aos seus alunos de realizar o seu estágio curricular para a conclusão do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) não só em farmácia comunitária e hospitalar, mas também em áreas como a indústria farmacêutica, análises clínicas, assuntos regulamentares (AR). Por este motivo, escolhi realizar este estágio em AR, de modo a compreender melhor a função do farmacêutico neste contexto.

A área dos AR foca-se nos “*processos de desenvolvimento, registo, acesso ao mercado, informação e apoio aos profissionais de saúde, bem como na monitorização da utilização*” de medicamentos, dispositivos médicos, cosméticos, suplementos alimentares, biocidas e produtos químicos.¹

No contexto dos AR, escolhi realizar este estágio na BasePoint Consulting Services (BPCS), uma microempresa (menos de 10 funcionários), fundada em 2015 e sediada em Coimbra, que presta serviços de consultoria - como o apoio nas inspeções, certificações, importações/exportações, notificações - aos seus clientes, no âmbito dos cosméticos, biocidas, suplementos alimentares, produtos químicos e dispositivos médicos. Atua não só a nível nacional, como também na União Europeia (UE) e no resto do mundo. Na BPCS, a equipa é coesa, jovem e multidisciplinar, tratando-se de uma mais valia para a empresa.²

Desde o período de confinamento devido à pandemia do COVID-19, a equipa da BPCS opera predominantemente em regime de teletrabalho, sendo o meu estágio também enquadrado neste regime. Durante o estágio, tive a oportunidade de aprender e trabalhar com assuntos principalmente relacionados com suplementos alimentares e cosméticos. De acordo com o Artigo 2º do Regulamento (CE) n.º 1223/2009 de 30 de novembro, um produto cosmético é “*qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais*”.³ Para um produto cosmético ser legalizado e comercializado no nosso país tem que cumprir com o Regulamento (CE) n.º 1223/2009 de 30 de novembro e com o disposto no Decreto-Lei n.º 189/2008 de 24 de setembro.

No decorrer deste estágio, recebi algumas formações por parte da equipa. Foi-me explicado o que são, como se utilizam e qual a finalidade de vários documentos de legislação, *guidelines* e normas, nos quais os produtos cosméticos têm que se reger, tais como o Regulamento (CE)

n.º 1223/2009 de 30 de novembro, o Decreto-Lei n.º 189/2008 de 24 de setembro, as “*The SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation 11th Revision*”, BS EN ISO 29621:2017, ISO 16128, Regulamento (UE) n.º 655/2013 de 10 de julho, entre outros. Também me foi explicado em que consiste o Regulamento (CE) n.º 1272/2008 de 16 de dezembro, sobre classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e suas misturas - *Classification, Labelling and Packaging (CLP)* - e o Regulamento (CE) n.º 1907/2006 de 18 de dezembro, relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição dos produtos químicos - *Registration, Evaluation and Authorization of Chemical Substances (REACH)*. Além disso, para a realização de tarefas relacionadas com os suplementos alimentares, tive que consultar legislação respeitante a alegações de saúde, nutricionais, informações sobre vitaminas e minerais, aditivos e partes de plantas autorizadas. Avaliei rótulos de suplementos alimentares e de cosméticos, juntamente com as suas alegações, e realizei vários *Product Information Files (PIF)*, ou seja, o ficheiro de informações do produto, que é um requisito legal para a colocação do produto cosmético no mercado da UE.

Cada produto cosmético (PC) é obrigado a ter o seu próprio PIF, que consiste numa parte A e numa parte B. A parte A é relativa às informações sobre a segurança das matérias-primas e do PC acabado e a B foca-se na avaliação da sua segurança. Para o PC ser colocado no mercado tem de ser seguro para o consumidor final, e por essa razão este dossiê é realizado por um avaliador de segurança qualificado e reconhecido pela UE ou pelo Estado-Membro (EM) da UE, sendo este profissional um especialista em farmácia, medicina, toxicologia ou de um curso que seja reconhecido pelo EM.³ Para além disso, em Portugal, os fabricantes e Pessoa Responsável devem ser auxiliados por um técnico qualificado (que não pode ser o avaliador de segurança).⁴

O presente relatório tem como objetivo a apresentação de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) fundamentada, indicando os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças, relativos ao estágio realizado na BPCS.

2. ANÁLISE SWOT



Figura 1. Esquema da análise SWOT do Estágio Curricular na BasePoint Consulting Services.

2.1. Strengths – Pontos Fortes

2.1.1. Integração na equipa

O primeiro contacto entre a BPCS e as suas estagiárias ocorreu sob a forma de *emails*, antes do período de estágios começar. Fizeram-nos sentir bem integradas e confortáveis para expor qualquer questão que pudesse surgir, e por isso senti-me desde o primeiro dia bem recebida por esta equipa jovem, genuína, simpática, empenhada e responsável.

A equipa encontra-se, desde o confinamento inicial devido à pandemia do COVID-19, maioritariamente em regime de teletrabalho, onde por vezes alguns membros deslocam-se aos escritórios, se assim o necessitarem, havendo no entanto também trabalho presencial em caso de algumas reuniões, auditorias e inspeções. Enquanto estagiária, trabalhei exclusivamente num regime à distância, necessitando apenas do meu computador, acesso à Internet, *Microsoft Teams*, *Word*, *Excel* e as ferramentas da empresa.

No decorrer do meu estágio, foram-me atribuídas diversas tarefas, algumas com o intuito de me fazer pesquisar e ganhar novos conhecimentos, e outras com o intuito de ajudar no próprio trabalho da empresa para os clientes. Em todos os casos, senti-me sempre apoiada e que era fácil esclarecer qualquer dúvida com qualquer elemento da equipa.

2.1.2. Desenvolvimento de competências

Ao longo do estágio tive a oportunidade de aprimorar e ganhar certas competências. Começo por destacar que os AR é uma área onde é importante ter um alargado conhecimento a nível de legislação e normas dos produtos com que se trabalha. Neste estágio tive a oportunidade de entrar em contacto e de ter que aplicar vários destes documentos nas minhas tarefas diárias, o que me deixou inicialmente fora da minha área de conforto (por não ser um tema muito abordado na formação base do MICE), mas que passado algum tempo comecei a sentir-me mais confortável.

O facto de ser necessário recolher várias informações em bases de dados para as tarefas que realizei, levou ao meu desenvolvimento na realização de pesquisas mais robustas, nomeadamente no *Cosmetic Ingredient Review (CIR)*, *Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS)*, *European Chemicals Agency (ECHA)*, *CosIng* e *PubMed*.

Por vezes foi necessário usar o *Excel*, e isso fez-me constatar de que ainda tenho muitas competências por adquirir neste programa de *software*, as quais tenciono desenvolver.

As competências comportamentais (*soft skills*) apresentam um valor muito elevado para que um profissional se diferencie no seu meio. Durante o meu estágio na BPCS consegui trabalhar nalgumas *soft skills*, nomeadamente na gestão do meu tempo no dia a dia, no pensamento crítico, na colaboração tanto com a equipa como com a minha colega, quando necessário, e na autonomia na realização de tarefas.

2.1.3. Responsabilidade e compromisso nas tarefas

Tendo em conta que o estágio decorreu em formato de trabalho remoto, desde o primeiro dia foi necessário criar rotina, ser disciplinada e organizada, de modo a facilitar a separação do trabalho com as outras atividades pessoais.

Considero muito importante, enquanto estagiária, que nos seja dada responsabilidade, de modo a preparar-nos melhor e a termos uma visão mais realista da profissão em si. No decorrer do estágio, e sempre com supervisão, pude realizar pesquisas e tarefas para clientes, permitindo-me assim sentir o peso da responsabilidade.

2.2. Weaknesses – Pontos Fracos

2.2.1. Pouca informação disponível em relação a alguns ingredientes cosméticos

Na realização do PIF existem secções onde é necessário mostrar como está comprovada a segurança tanto das matérias primas como do produto cosmético acabado, bem como a avaliação do perfil toxicológico das substâncias. Para tal, essa informação deve ser disponibilizada pelo fornecedor ou então é necessário procurar informação resultante de ensaios conduzidos com esse intuito, em bases de dados. Se se tratar de um ingrediente bastante utilizado/estudado na indústria cosmética, será fácil encontrar dados para comprovar. Nos casos em que existia pouca literatura em relação a algum ingrediente, senti que se tornava mais difícil conseguir avaliar a segurança destes e realizar uma correta fundamentação.

2.2.2. Duração do estágio

A BPCS, como já mencionado anteriormente, trabalha nas áreas de cosméticos, suplementos alimentares, biocidas, dispositivos médicos e produtos químicos. O estágio em AR dura cerca de 3 meses, o que torna a gestão de tarefas, as áreas abordadas e as possíveis reuniões com clientes e auditorias um processo mais difícil. Por se tratar de um período curto, não foi possível o meu estágio abranger todas estas áreas e atividades, cingindo-se apenas nas áreas dos cosméticos e suplementos alimentares.

2.3. Opportunities – Oportunidades

2.3.1. Formações

É política da BPCS proporcionar momentos de formação aos seus estagiários antes de lhes atribuir novas tarefas, o que considero uma abordagem fundamental para aprendermos sobre os diferentes temas, sentirmo-nos mais aptos para nos adaptarmos às várias responsabilidades que surgissem no nosso dia a dia e para aumentar o nosso conhecimento na área dos AR.

Inicialmente, o Dr. David Costa proporcionou-nos uma introdução legislativa, explicou-nos que é necessário um cosmético cumprir com tudo o que se encontra legislado para poder entrar no mercado, falou-nos na importância de saber diferenciar um Regulamento, de um Decreto-Lei e Diretiva. Também tivemos formação no âmbito das alegações dos produtos cosméticos, da cosmetovigilância, do REACH e CLP. Posteriormente, a Dra. Carmen Pinto deu-nos uma formação relativa aos suplementos alimentares, no que diz respeito à legislação aplicável, rotulagem, alegações e processo de notificação à autoridade competente – Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV).

2.3.2. Conciliação vida pessoal / teletrabalho

Como já foi mencionado, toda a equipa encontra-se em teletrabalho, e o meu estágio na BPCS foi na sua totalidade neste regime. O teletrabalho apresenta as suas vantagens, como por exemplo o facto de ser mais fácil e flexível gerir o meu tempo de trabalho e de vida pessoal, tornando-se num ponto bastante positivo. Sinto que este regime trouxe uma redução de stress, maior produtividade e autonomia, e é de salientar também que se revelou ser menos dispendioso, tanto a nível de transportes como de alimentação. Para além disso, deste modo foi-me possível sair mais facilmente de Coimbra e poder estar em casa com família.

2.4. Threats – Ameaças

2.4.1. Área dos medicamentos não abrangida

Mesmo sabendo de antemão que a BPCS não trabalhava na área do medicamento, escolhi estagiar nesta empresa por trabalhar em áreas que sempre me despertaram interesse, nomeadamente os cosméticos. Embora tenha sido um estágio bastante proveitoso, gostaria de ter trabalhado também com os medicamentos, matéria de maior relevância na formação do farmacêutico e muito presente na indústria farmacêutica.

2.4.2. Competências fora da formação base de MICF

O plano curricular de MICF é bastante abrangente, mas logicamente mais centrado no medicamento. As cadeiras do curso que mais se relacionam com este estágio são Assuntos Regulamentares do Medicamento e Dermofarmácia e Cosmética. A primeira, tal como o nome indica, é naturalmente focada no medicamento. Em Dermofarmácia e Cosmética, também não abordamos o tema de legislação e legalização destes produtos, nem como fazer alegações cosméticas. Por outro lado, realizámos um PIF, logo já tinha noção do que se tratava e de qual era a sua estrutura, servindo este estágio também para aprofundar e consolidar o meu conhecimento neste campo.

2.4.3. Ausência do trabalho em equipa presencial

Apesar das diversas vantagens que o teletrabalho oferece, como mencionado previamente, por outro lado, também tenho a referir que, sendo o trabalho à distância, não houve a possibilidade de ter um relacionamento social e convívio mais próximo com a equipa em contexto presencial, no escritório. Penso que se tivesse sido presencial, poderia haver lugar para momentos de troca de ideias ou de esclarecimento de dúvidas de forma mais imediata.

3. CONCLUSÃO

Aos estudantes da FFUC é dada a oportunidade de poder realizar o estágio curricular nas diferentes áreas de atuação do farmacêutico, sendo um complemento importante à formação dos estudantes do MICF.

O farmacêutico é um profissional de saúde com uma vasta formação, estando incluindo nesta a área dos cosméticos, a qual sempre me despertou muito interesse. Tanto para os medicamentos como para os cosméticos, é fulcral a existência da área dos Assuntos Regulamentares para o correto registo e colocação dos produtos no mercado, com a devida *compliance* com a legislação aplicável.

Nestes 3 meses, mesmo em formato de teletrabalho, todos os dias entrava em contacto com um ambiente profissional jovem, experiente e cooperativo. Aprendi muito com a equipa da BPCS, e tive a oportunidade de aplicar conhecimentos adquiridos no curso, revelando-se esta uma experiência verdadeiramente relevante e enriquecedora na minha formação.

Assim, concluo que a realização deste estágio foi uma mais-valia para mim, quer a nível profissional como pessoal. Gostaria ainda de deixar o meu agradecimento à equipa da BasePoint Consulting Services, em especial ao Dr. David Costa, à Dra. Beatriz Costa e à Dra. Inês Martins, que nos acompanharam mais de perto, pela vossa disponibilidade, confiança, profissionalismo e atenção.

4. BIBLIOGRAFIA

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Assuntos Regulamentares - Áreas Profissionais** [Consult. 16 fev. 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/assuntos-regulamentares/>
2. BASEPOINT CONSULTING SERVICES - **BasePoint Consulting Services - Sobre Nós** [Consult. 18 fev. 2023]. Disponível em: <https://bpcs.pt/sobre-nos/>
3. COMISSÃO EUROPEIA - **Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos**, atual. 2009. [Consult. 18 fev. 2023].
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro** Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076326/115-A_DL_189_2008_5Alt-A.pdf

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Machado



Sob orientação do Dr. João Manuel Baliza Santiago Maia

Abreviaturas

ANF	Associação Nacional das Farmácias
APEF	Associação Portuguesa de Estudantes de Farmácia
BZD	Benzodiazepina
DCI	Denominação Comum Internacional
FAMA	Farmácia e o Aconselhamento à Mulher em Atendimento
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FM	Farmácia Machado
IPO-C	Instituto Português de Oncologia - Coimbra
LPCC	Liga Portuguesa Contra o Cancro
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de venda Exclusiva na Farmácia
PA	Princípios Ativos
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. INTRODUÇÃO

A farmácia comunitária apresenta um papel preponderante na sociedade, tratando-se de uma porta de entrada no Serviço Nacional de Saúde de grande proximidade para os utentes, fazendo dos farmacêuticos os profissionais de saúde mais disponíveis para a população. Este é um espaço não apenas de promoção da saúde, mas também de relação interpessoal. A farmácia comunitária é uma área mais representativa de atuação do farmacêutico¹, no qual este contribui na gestão e acompanhamento da terapêutica, dispensa e aconselhamento ao utente tanto de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) como de medicamentos não sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), promoção da literacia em saúde, administração de medicamentos, deteção precoce de doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis.²

Com início no dia 10 de abril e término no dia 28 de julho de 2023, no âmbito da unidade curricular “Estágio Curricular” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), realizei o meu estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Machado (FM), onde tive a possibilidade de pôr em prática e consolidar os conhecimentos científicos adquiridos ao longo do curso, bem como a oportunidade de adquirir novos conhecimentos e capacidades, imprescindíveis tanto a nível profissional como pessoal.

A FM é uma das cerca de duas mil farmácias portuguesas que integram a rede das Farmácias Portuguesas da Associação Nacional de Farmácias Portuguesas (ANF).

Localizada na Rua Dr. Bernardo Albuquerque, em Coimbra, a Farmácia Machado tem um horário de funcionamento nos dias úteis das 8h às 21h e aos sábados, das 9h às 13h, encontrando-se encerrada aos domingos e feriados. É constituída por uma equipa de quatro farmacêuticos e um técnico de farmácia. Durante todo o meu estágio senti-me apoiada pela equipa, que se mostrava sempre disposta a transmitir-me conhecimentos e esclarecer-me qualquer dúvida que surgisse. O Estágio Curricular é uma das etapas mais enriquecedoras do nosso percurso académico, que nos capacita tanto para o mundo do trabalho como a nível pessoal.

Este relatório de estágio tem como objetivo apresentar, descrever e analisar aspetos que considero relevantes acerca do estágio que realizei, através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), tanto numa perspetiva interna (*Strengths, Weaknesses*), como de uma perspetiva externa (*Opportunities, Threats*).

2. ANÁLISE SWOT



Figura 1. Esquema da análise SWOT do Estágio Curricular na Farmácia Machado

2.1. Strengths – Pontos Fortes

2.1.1. Integração na equipa

Desde o dia que comecei o meu estágio na FM, toda a equipa se prontificou em auxiliar-me no que fosse necessário, transmitir-me novos conhecimentos e esclarecer qualquer questão que surgisse. A equipa foi bastante recetiva, fazendo-me sentir bem integrada e à vontade, num ambiente profissional e amigável, e desde o início incentivaram a minha autonomia e confiança.

Inicialmente acompanhava e observava, tanto os farmacêuticos como as minhas colegas que se encontravam a terminar o seu estágio, em atendimentos, receção e criação de encomendas, realização de reservas e organização dos *stocks* existentes. Esta fase inicial foi uma oportunidade para avaliar de perto o papel do farmacêutico numa farmácia, de modo a ganhar algumas competências e conhecimentos e estar mais apta para desempenhar funções com a devida responsabilidade. Com a prática e o apoio da equipa, ao longo do estágio, melhorava o meu desempenho e o meu à vontade na execução das tarefas.

2.1.2. Conhecimento de inglês

Tanto turistas como estudantes estrangeiros são cada vez mais atraídos por Coimbra, tornando-a numa cidade que é visitada por pessoas de diferentes cantos do mundo.

O inglês é a língua universal, e por esse motivo é fundamental nos dias de hoje dominá-la, tornando-se assim numa ferramenta poderosa no ambiente de trabalho.

Pelo facto de entender bem e conseguir igualmente comunicar em inglês, durante o meu estágio atendi vários estrangeiros, tornando-se assim numa mais valia. Deste modo, para além de poder treinar o idioma em situações práticas, pude ajudar os utentes e realizar atendimentos a um número mais vasto de pessoas que pela farmácia passaram.

2.1.3. Aprendizagem e consolidação de conhecimentos; desenvolvimento de competências

Um estágio curricular em farmácia comunitária é uma etapa importante no percurso académico do estudante de Ciências Farmacêuticas por permitir que este consolide e coloque em prática os conhecimentos adquiridos em unidades curriculares como Farmacologia I e II, Dermofarmácia e Cosmética, Fitoterapia, Plantas Medicinais, Indicação Farmacêutica, entre outras. Só através da experiência, dos desafios diários, dos erros, sair da zona de conforto, é que melhoramos enquanto profissionais, e este contacto com a realidade proporciona tudo isso aos estudantes.

A nível pessoal, considero que neste estágio coloquei em prática a minha comunicação, confiança no meu trabalho, capacidade de lidar com diferentes personalidades e com diferentes problemáticas. Acredito que é com a experiência que se vai ganhando no meio profissional que se constrói uma capacidade, resiliência e postura mais fortificadas para enfrentar as adversidades diárias no trabalho.

2.1.4. Proatividade

Na farmácia estamos constantemente em contacto com pessoas, situações e medicamentos diferentes. Por esse motivo, senti desde o início a necessidade de tentar reforçar a minha prestação na interação e relação com os utentes e, quando sentia a necessidade, esclarecer dúvidas e atualizar-me sobre doenças e medicamentos através de pesquisas, de modo a ter uma visão mais abrangente e atualizada.

Nesse sentido, assisti a formações dinamizadas pela Associação Portuguesa de Estudantes de Farmácia (APEF), com a participação da Glintt e de outros oradores, sobre estratégias que

reforçam a relação com os clientes, *scripts* de atendimento, segurança na dispensa e toma de medicamentos e ainda sobre estratégias de comunicação.

2.2. Weaknesses – Pontos Fracos

2.2.1. Nomes comerciais e indicação terapêutica

Nas unidades curriculares de MICE sempre tratámos os diversos medicamentos pela Denominação Comum Internacional (DCI) e por isso, já sabia de antemão que poderia ter alguma dificuldade no estágio na associação dos princípios ativos (PA) com as marcas e em reconhecer de forma célere qual a indicação terapêutica de todos os medicamentos com que me deparasse.

A prescrição médica é feita por DCI e fica a cargo do utente escolher se quer adquirir o medicamento de marca ou um medicamento genérico. No atendimento na farmácia, deparei-me com muitos casos nos quais os utentes referiam-se ao medicamento pelo nome comercial, o que por vezes levava a que as minhas respostas não fossem tão imediatas, pois necessitava de fazer uma pesquisa rápida pelo nome comercial para chegar ao PA e conseguir responder à questão. Para além disso, por vezes os utentes não pronunciavam corretamente os nomes, o que tornava a tarefa mais difícil.

Outra dificuldade pessoal foi a associação de alguns PA às respetivas indicações terapêuticas. Existem diversos grupos farmacoterapêuticos, contendo cada um deles diversos PA, o que, numa fase inicial do percurso profissional, pode revelar-se desafiante.

Contudo, mesmo já tendo realizado estágio de verão e ter estado em contacto com os medicamentos, creio que os conhecimentos robustos a nível das indicações terapêuticas e dos nomes comerciais se vão adquirindo com a prática.

2.2.2. Primeiro contacto com algumas tarefas do farmacêutico

Ao longo do nosso percurso académico, especialmente durante as férias de verão, temos a oportunidade de realizar estágios extracurriculares de modo a explorarmos as diferentes oportunidades profissionais que um farmacêutico tem.

Pessoalmente, tive a oportunidade de realizar um estágio de verão numa farmácia comunitária, no entanto não desempenhei muitas das funções do farmacêutico. Deste modo, este estágio curricular na FM acabou por servir como um primeiro contacto com todas as tarefas inerentes à farmácia comunitária. Por esse motivo, as semanas iniciais foram maioritariamente de observação, com o intuito de adquirir as noções básicas indispensáveis. Contudo, a fase de observação não foi longa, dado que a equipa da FM valoriza uma abordagem da aprendizagem

baseada na execução, pois é através da prática que se desenvolve competências sólidas e ocorre grande parte da consolidação do conhecimento, proporcionando uma melhoria contínua.

2.2.3. Receitas manuais

Embora o uso das receitas manuais seja menos frequente devido ao surgimento das “receitas sem papel” ou “desmaterialização eletrónica das receitas”, durante o meu estágio foram várias as vezes que estas surgiram. Este tipo de receita pode ser prescrita em quatro situações distintas, sendo elas a falência do sistema informático, a inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada pela Ordem profissional, a prescrição ao domicílio e ainda noutras situações até um máximo de 40 receitas manuais por mês.³ Antes de aviar uma receita manual, é necessário confirmar que todos os campos necessários se encontram devidamente preenchidos, nomeadamente a justificação (as já anteriormente mencionadas) para a prescrição manual, a data de prescrição, a assinatura e vinheta do médico e que, na receita, só pode haver no máximo quatro medicamentos/produtos diferentes (com um máximo de duas embalagens por produto) e máximo de quatro embalagens no total. Nestas receitas, outro aspeto que considero um ponto fraco é a dificuldade em, por vezes, entender o que se encontra escrito na receita, o que leva a que o atendimento seja um pouco mais demorado e que seja necessário confirmar com alguém da equipa, de modo a que a medicação correta seja dispensada.

2.2.4. Aconselhamento dermocosmético

Apesar dos conhecimentos adquiridos na unidade curricular Dermofarmácia e Cosmética e de conhecer algumas marcas, produtos e gamas, esta é uma área com um vasto campo de atuação, com inúmeras marcas e gamas. Na FM as marcas de dermocosmética com maior relevância são Vichy®, CeraVe®, La Roche-Posay®, SkinCeuticals®, MartiDerm®, Lierac® e Papillon®. Por não estar tão familiarizada com algumas destas marcas, por desconhecer alguns produtos ou respetivas características/indicações e por, durante o curso, não trabalharmos diretamente com marcas em específico, no momento do aconselhamento sentia por vezes alguma dificuldade em saber que produto recomendar. Nesses casos, pedia sempre a segunda opinião dos farmacêuticos mais dentro desta área.

2.3. Opportunities – Oportunidades

2.3.1. Participação em formações complementares

Todos os dias ocorrem progressos na área da saúde e dermocosmética, e por isso é imprescindível que os profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos, se mantenham atualizados de modo a estarem providos de informações verdadeiras e mais atuais possíveis.

Ao longo deste estágio tive a oportunidade de participar em formações, dentro e fora da farmácia, que me permitiram alargar o meu leque de conhecimentos e estar a par de novos produtos de marcas presentes na FM. Na farmácia assisti a formações da SkinCeuticals®, La Roche-Posay® e Papillon®. Fora do espaço da farmácia, assisti ao lançamento do *A.G.E. Interruptor Advanced* da SkinCeuticals®, e assisti ao FAMA III – Vulvovaginites e Infecções Vulvovaginais, tendo como orador o Dr. Daniel Pereira da Silva.

Considero que a minha participação destas formações é uma mais valia para mim, enquanto futura profissional de saúde, pois é desta forma que nos instruímos com as matérias mais recentes e, assim, podemos prestar aconselhamentos mais rigorosos e fundamentados.

2.3.2. Localização da farmácia e heterogeneidade dos utentes

A FM apresenta uma localização geográfica estratégica, tendo nas suas imediações o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, o Instituto Português de Oncologia de Coimbra (IPO-C), a Maternidade Bissaya Barreto, Centro de Saúde de Celas, clínicas e consultórios médicos de diferentes especialidades, diferentes faculdades, escolas, zonas residenciais e um hotel. Deste modo, tive a possibilidade de entrar em contacto frequentemente com uma heterogeneidade de utentes e de situações, sendo uma mais valia para o meu processo de aprendizagem.

Entrei em contacto com utentes de diferentes nacionalidades, culturas, rendimentos e faixas etárias, dos mais jovens aos idosos. Quando em contacto com utentes idosos, é comum apresentarem-se na farmácia com receitas médicas extensas e serem polimedicados, o que implica um atendimento que requer mais atenção, por envolver diversos medicamentos de diferentes grupos farmacoterapêuticos. Os mais jovens, por norma, pediam MNSRM, dermocosméticos ou deslocavam-se à farmácia com o intuito de pedir a opinião do farmacêutico sobre algum assunto, o que se revelava por vezes desafiante, pois envolvia dominar a matéria em questão ou o produto, para poder fornecer o melhor aconselhamento e esclarecer todas as dúvidas do utente. Para conseguir prestar um atendimento mais eficiente, efetuava pesquisas ou pedia a assistência da equipa.

Creio que estes desafios constantes, a diversidade de situações e a vontade de aprender em todas elas impulsionaram a minha capacidade de adaptação ao utente.

2.3.3. Novo software Sifarma®

No estágio de verão que realizei em farmácia comunitária não fiz atendimentos nem lidei diretamente o Sifarma®, pelo que aprendi e trabalhei pela primeira vez com este sistema neste estágio curricular.

Quando iniciei o meu estágio em abril, a FM estava a começar a implementar o Novo Sifarma®, encontrando-se, no entanto, com utilização simultânea do Sifarma 2000®. No momento do atendimento, receção de encomendas e realização de reservas, era privilegiado o uso do Novo Sifarma®, enquanto que o Sifarma 2000® era utilizado, predominantemente, como auxílio na consulta do histórico de compras dos utentes na farmácia - bastante útil no momento do atendimento. Embora gostasse de dominar o Sifarma 2000® para o caso de no futuro profissional poder vir a deparar-me com este *software*, considero que trabalhar no novo sistema revelou-se ser um ponto positivo, por ser mais prático, rápido e intuitivo que a versão anterior.

2.3.4. Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro

A FM apresenta alguns protocolos, sendo um deles com a Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC).

A LPCC, entre os vários apoios que presta tanto aos doentes como à família, presta apoio social em todas as fases da doença, devido à presença de elevadas dificuldades socioeconómicas de determinados doentes, garantido o cumprimento do plano terapêutico e bem estar do doente.⁴ Com este protocolo, a LPCC suporta os custos monetários da medicação referenciada dos utentes. Deste modo, e também devido à proximidade ao IPO-C, diariamente vários doentes deslocam-se à FM acompanhados da receita e do documento de referência, na qual vem dados da receita médica a ser comparticipada pela LPCC, a quantidade de medicação que deve ser dispensada/indicação da data até à qual o utente necessita de medicação e a rubrica de um responsável da LPCC. A farmácia fica com este documento de referência, um cópia da(s) receita(s) e a fatura assinada pelo adquirente. Este protocolo tem um carácter comunitário importante, para além de assegurar à farmácia utentes regulares.

2.4. Threats – Ameaças

2.4.1. Ausência de medicamentos manipulados

De acordo com o Infarmed, os medicamentos manipulados podem ser classificados como fórmulas magistrais ou preparados oficinais, dependendo se são preparados segundo uma receita médica que identifique o doente em questão ou quando é preparado segundo a Farmacopeia ou Formulário, respetivamente. A atual demanda destas preparações (que estão enquadradas nos atos farmacêuticos) tem vindo a diminuir devido à produção de novas fórmulas na indústria, não deixando, no entanto de apresentar ainda um papel importante em algumas áreas e na personalização da terapêutica.

A FM apresenta nas suas instalações um laboratório equipado, no entanto, no decorrer do meu estágio, não tive a oportunidade de assistir nem de preparar nenhum medicamento manipulado. Neste laboratório, tive a oportunidade de realizar a suspensão do pó de xaropes, como por exemplo o Clamoxyl®, e de posteriormente, junto do utente, fornecer-lhe as indicações do modo de conservação, armazenamento e de utilização do xarope.

2.4.2. Imagem do estagiário

A rotina de uma farmácia é marcada pela diversidade de utentes que pelas suas portas entram. Estes podem variar amplamente em termos de personalidade, comportamento e expectativas. Por norma, a maior parte dos utentes são compreensivos e pacientes, aguardam pacientemente pela sua vez, estão recetivos a receber orientações e conselhos por parte do farmacêutico, valorizam a interação e procuram estabelecer uma relação de confiança com quem os atende. Por outro lado, há também utentes impacientes, ansiosos e que desejam uma assistência rápida e eficiente, podendo por vezes não tratar o farmacêutico com o devido respeito.

No decorrer do estágio, deparei-me maioritariamente com utentes compreensivos, pacientes e que não se importavam que o seu atendimento fosse feito por um estagiário, mesmo que fosse necessário esclarecer alguma dúvida com alguém da equipa da farmácia. No entanto foram diversas as vezes que atendi utentes que se revelavam rapidamente impacientes e nervosos ou que solicitavam ser atendidos por outro elemento da equipa da farmácia. Esta reação menos positiva para com o estagiário pode ser atribuída a diversos fatores. Podem, por um lado, preferir ser atendidos por profissionais com mais experiência, ou podem também acreditar, por exemplo, que o atendimento do estagiário estará associado a erros ou demoras. O comportamento de certos utentes por vezes originava alguma insegurança e receio da minha parte no atendimento em curso.

2.4.3. Stocks e medicamentos esgotados

Ao longo do estágio, foram inúmeras as vezes em que ocorreram roturas de *stock* de diversos medicamentos, fossem eles de marca ou genéricos. Normalmente, a falta de medicamentos verificava-se em medicação para doenças crónicas, o que causava alguma revolta e ansiedade aos utentes. Embora seja uma situação na qual a farmácia não tem controlo, muitos utentes viam a farmácia como responsável e, em alguns casos, o facto de ser estagiária aumentava a desconfiança dos utentes, levando à descrença na minha palavra. Ainda assim, tentávamos ajudar da maneira que conseguíamos, fosse a contactar diretamente com os fornecedores, outras farmácias na zona, ou ao recomendar ao utente a ligar para a linha 1400, através da qual obteriam orientação para a farmácia mais próxima que tivesse os medicamentos necessários ao utente.

Devido à vasta variedade de produtos existentes no mercado farmacêutico, é impossível possuí-los a todos no *stock* da farmácia. Por isso, e para além do acima mencionado, muitas vezes os utentes chegavam à farmácia para adquirir um produto ou medicamento que naquele momento em específico não existia em *stock*, mas que conseguíamos encomendar para esse dia ou para o seguinte. A FM trabalha com vários distribuidores, mas maioritariamente recorre à Empifarma, que realiza entregas bi-diárias, permitindo assim um acesso aos produtos mais célere. Porém, pelo facto de não conseguirem obter o que desejavam no momento e pela inconveniência de ter que se deslocar novamente à farmácia, alguns utentes ficavam ligeiramente desagradados ou recorriam a outras farmácias.

3. CASOS PRÁTICOS

Caso I

Uma senhora dirige-se à farmácia e pede algo que ajude o seu filho de 4 anos, que apresenta crostas secas de varicela na cabeça que lhe provocam prurido. Na última fase da varicela – a fase das crostas – o prurido aumenta ainda mais, comparativamente às fases anteriores.

A senhora não levou o filho consigo à farmácia, pelo que não me foi possível observar as crostas. Em primeiro lugar, reforço que deve ser evitado ao máximo o coçar ou a fricção das crostas, de modo a evitar que estas se destaquem e/ou fiquem infetadas, prolongando o desconforto e o tempo total de cura. O tratamento da varicela consiste essencialmente no controlo e alívio dos sintomas. Por isso, para diminuir o prurido, aconselhei o Fenistil® Gotas orais (maleato de dimetindeno 1 mg/ml), 15 a 20 gotas, 3 vezes ao dia, devido à sua ação antialérgica, antipruriginosa e anti-histamínica, e, como cuidado local secante, calmante,

protetor e cicatrizante, recomendei que aplicasse 2 vezes ao dia o A-Derma Cytelium® *spray* após a limpeza da zona afetada.

Caso 2

Uma senhora com cerca de 70 dirigiu-se à farmácia e pediu um xarope para a tosse para o marido. Questionei há quantos dias apresentava a tosse, se era seca ou produtiva e se já tinha tomado algo, ao qual me respondeu que era seca, tinha a tosse há alguns dias e não tinha tomado ainda nada. De seguida questionei se o senhor porventura seria diabético, ao qual a senhora me respondeu que sim.

Deste modo, decidi aconselhar o xarope Veltuss® Adulto (líquen da Islândia, tomilho, hissopo, pulmonária, sabugueiro, verbasco e pinheiro silvestre), por não possuir açúcar, sendo por isso adequado para diabéticos. Por fim, informei que caso a tosse continuasse por mais de 14 dias, deveria recorrer ao médico.

Caso 3

Um jovem com cerca de 30 anos chega à farmácia com uma prescrição médica para flurazepam 15 mg. Questionou do que se tratava o medicamento e se este poderia causar dependência, explicando que foi-lhe receitada a medicação porque costuma apresentar dificuldade em dormir, especialmente em épocas de *stress* aumentado, que era o caso, pois estava a passar uma fase mais difícil no trabalho. Ao verificar que o utente estava apreensivo em adquirir o medicamento, questionei se já tinha experimentado tomar algum medicamento à base de plantas, como a valeriana, ao que me responde que sim, mas que parecia não funcionar. Expliquei-lhe que este medicamento tratava-se de uma benzodiazepina (BZD) indicada para todos os tipos de insónia, usada quando esta deixa o doente sob grande tensão.⁵ Avisei que o tratamento deveria ser o mais breve possível (não mais que 4 semanas)⁵, de modo a evitar dependência e tolerância. Por fim, voltei a reforçar a indicação já dada pelo médico de que deveria ser tomado 1 comprimido antes de deitar, e alertei para os possíveis efeitos secundários associados à BZD, tais como a sonolência, confusão mental, indiferença, o risco do desenvolvimento de tolerância e dependência física e as interações com o álcool, nicotina e outros fármacos como os anti-histamínicos.

Procurei ainda aconselhar medidas de higiene do sono, como: deitar-se e levantar-se sempre à mesma hora, reduzir os ecrãs à noite, praticar exercício físico regularmente, deixar o quarto como espaço apenas de descanso, etc.

Caso 4

Uma jovem de 21 anos dirigiu-se à farmácia com queixas de disúria, micção frequente, dor na lombar e no baixo ventre. Para além disso disse que a urina apresentava-se avermelhada. Todos estes sintomas tinham surgido durante a noite, e por isso tinha vindo à farmácia para saber o que poderia fazer/tomar de modo a melhorar a sua sintomatologia. Assim, foi aconselhado à utente que procurasse ajuda médica, de modo a que este pudesse avaliar a patologia e indicar qual a medicação mais adequada, com a maior brevidade possível.

Nesse mesmo dia a utente voltou à farmácia já acompanhada de uma receita médica, com 1 caixa de amoxicilina (875 mg) + ácido clavulânico (125 mg), Urispás® 200 mg (cloridrato de flavoxato) e, como a utente apresenta infeções urinárias recorrentes, foi-lhe também receitado Uro-Vaxom®. Foi explicado à utente que deveria tomar o antibiótico de 12 em 12 horas, até ao final da caixa e tomar o Urispás® de 6 em 6 horas, no máximo durante 1 semana, sendo que este medicamento é indicado para o tratamentos dos sintomas de disúria, urgência miccional e dor suprapúbica.

O Uro-Vaxom® é constituído por componentes extraídos de *Escherichia coli*, a bactéria que mais comumente causa infeções urinárias. Assim, esta vacina vai atuar no sentido de estimular o sistema imunitário a desenvolver as defesas contra esta bactéria. Por ser uma vacina que irá atuar no sentido preventivo das infeções urinárias recorrentes, informei à utente que deveria começar a toma do Uro-Vaxom® só após terminar o antibiótico. Este deveria ser tomado de manhã, em jejum, até ao final da caixa.

Para complementar a prevenção, foi aconselhado que reforçasse a ingestão de líquidos, que a limpeza da zona íntima fosse realizada da frente para trás, que realizasse a sua higiene íntima diariamente com produtos específicos para a zona e para além disso foi reforçada a importância de urinar e higienizar-se após as relações sexuais. A utente revelou que não costumava realizar a sua higiene íntima com nenhum produto adequado, e por isso foi aconselhado que adquirisse a loção de higiene Lactacyd® Íntimo, um cuidado diário que respeita o pH da zona íntima.

Caso 5

Uma senhora dirigiu-se à farmácia a solicitar ajuda, de modo a compreender o que poderia fazer em relação a umas picadas de inseto que apresentava há alguns dias. Queixava-se que sentia prurido, já tinha utilizado Fenistil® gel (maleato de dimetindeno 1 mg/g) durante 3 dias

e não sentiu melhorias, as picadas encontravam-se inflamadas e uma delas parecia estar a alastrar um pouco, e por essa razão, encontrava-se preocupada.

Questionei se tomava alguma medicação como hipoglicemiantes orais, insulina, diuréticos, anti-inflamatórios não esteróides ou anticoagulantes protrombopénicos, ao qual a senhora respondeu-me negativamente. Aconselhei por isso que utilizasse o Pandermil[®] (hidrocortisona 10 mg/g), 2 vezes ao dia, no máximo durante 7 dias. Para além disso, como nos encontrávamos no verão, a utente mostrou interesse em adquirir um repelente corporal, e por isso aconselhei o Previpiq[®] spray (50% de N,N-Dietil-m-toluamida), que protege contra as espécies de mosquitos mais comuns e mosquitos tropicais.

4. CONCLUSÃO

O Estágio Curricular em farmácia comunitária é um momento de extrema importância no percurso académico de um estudante, através do qual este pode consolidar conhecimentos adquiridos ao longo do curso, desenvolver competências tanto a nível profissional como pessoal e inteirar-se da realidade da profissão.

Os farmacêuticos são profissionais de grande responsabilidade na saúde da população, tanto no aconselhamento, como na promoção de um uso racional dos medicamentos, esclarecimento de dúvidas sobre as doenças e na promoção de hábitos saudáveis. Para além disto, o farmacêutico também deve dominar bases relativas à gestão e *marketing*.

Nestes 4 meses de estágio tive a oportunidade de cultivar valências, executar diversas tarefas integrantes do dia a dia do farmacêutico e aprofundar conhecimentos. No entanto, sei que ainda tenho muito a aprender e a aperfeiçoar. Este estágio veio reforçar a importância do farmacêutico na sociedade e a noção de que, neste ramo, é de extrema importância manter-se atualizado e ter uma boa capacidade de adaptação.

Por último, resta-me agradecer a toda a equipa da Farmácia Machado pela confiança depositada em mim, por todos os ensinamentos, ajuda e paciência nestes últimos 4 meses, e ainda pelo companheirismo e amizade.

5. BIBLIOGRAFIA

1. PITA, João; BELL, Victoria - A farmácia em Portugal nos últimos 30 anos. Algumas reflexões sobre a farmácia de oficina ou comunitária. **Debater a Europa**. 2016). doi: 10.14195/1647-6336.
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Consult. 11 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho**
4. LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO - **O apoio social ao doente oncológico e família** [Consult. 11 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/servicos/detalhe/url/apoio-social/>
5. CHMP (EMA) - **Resumo das Características do Medicamento Morfex 15 mg** [Consult. 13 jul. 2023].

Parte III

Monografia

“Privação de sono e a sua relação com a depressão”

Sob orientação da Professora Doutora Catarina Alexandra dos Reis Vale Gomes

Abreviaturas

5-HT	5-Hidroxitriptamina (serotonina)
AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
ACTH	<i>Adrenocorticotrophic hormone</i> (hormona adrenocorticotrópica)
ASPS	<i>Advanced Sleep Phase Syndrome</i> (síndrome da fase avançada do sono)
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i> (adenosina trifosfato)
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> (fator neurotrófico derivado do cérebro)
Bmal1	<i>brain-and-muscle arnt-like protein 1</i>
BZD	Benzodiazepinas
CAR	<i>Cortisol Awakening Response</i>
CBT-I	<i>Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia</i> (terapia cognitivo-comportamental para a insónia)
Clock	<i>circadian locomotor output cycles kaput</i>
CRH	<i>Corticotropin-Releasing Hormone</i> (hormona libertadora de corticotropina)
Cry1	<i>cryptochrome 1</i>
Cry2	<i>cryptochrome 2</i>
DA	Dopamina
DGS	Direção-Geral da Saúde
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th edition</i>
DSPS	<i>Delayed Sleep Phase Syndrome</i> (síndrome da fase retardada do sono)
EEG	Eletroencefalografia
FASP	<i>Familial Advanced Sleep Phase</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FSH	<i>Follicle-Stimulating Hormone</i> (hormona folículo-estimulante)
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i> (ácido gama-aminobutírico)
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
ICSD-3	<i>International Classification of Sleep Disorders – 3rd edition</i>
IDO	Indoleamina-2,3-Dioxigenase
IFN-α	<i>Interferon alfa</i> (interferão-alfa)
IFN-γ	<i>Interferon gamma</i> (interferão-gama)
IL-1	Interleucina-1
IL-2	Interleucina-2
IL-6	Interleucina-6
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NE	Norepinefrina
NF-κB	<i>Nuclear Factor Kappa B</i> (fator nuclear kappa B)
NPV	Núcleo paraventricular
NREM	<i>Non-rapid eye movement</i>
NSQ	Núcleo supraquiasmático
NT	Neurotransmissor
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa
<i>Per1</i>	<i>period 1</i>
<i>Per2</i>	<i>period 2</i>
<i>Per3</i>	<i>period 3</i>
REM	<i>Rapid eye movement</i>
SA	Suplementos Alimentares
SNA	Sistema Nervoso Autónomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (polimorfismo de nucleótido único)
SSRIs	<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i> (inibidores seletivos da recaptação de serotonina)
SWS	<i>Slow-wave sleep</i>
<i>Tim</i>	<i>timeless</i>
TNF-α	<i>Tumor necrosis factor alfa</i> (fator de necrose tumoral alfa)
TPH-2	<i>Tryptophan hydroxylase 2</i> (triptofano hidroxilase-2)
VLPO	<i>Ventrolateral Preoptic Nucleus</i> (núcleo pré-ótico ventrolateral)
VNTR	<i>Variable Number Tandem Repeat</i>

Resumo

A maioria dos distúrbios depressivos cursa com perturbações do sono, e a regulação do mesmo está intrinsecamente ligada a mecanismos que estão envolvidos na fisiopatologia da depressão.

Durante o sono o organismo passa por uma série de processos cruciais, que proporcionam um abrandamento e recuperação, promovendo um melhor desempenho físico e mental, não só no dia seguinte, mas também a longo prazo. Quando o número de horas de sono necessárias não é atingido, são afetados o pensamento, processos metabólicos, restauração celular, a capacidade de concentração, níveis de energia e o humor.

A saúde mental é uma parte essencial na vida das pessoas e da sociedade em geral. A depressão reduz a qualidade de vida dos doentes e suas famílias, é um fator de risco para o suicídio e apresenta uma tendência em agravar outros problemas de saúde concomitantes.

Esta monografia teve por objetivo investigar a associação entre a privação de sono e a depressão, e explorar os possíveis mecanismos que contribuem para esta relação. Uma melhor compreensão destes mecanismos pode ajudar os profissionais de saúde e doentes a gerir melhor esta comorbidade.

A pesquisa realizada evidencia a complexa relação entre estes distúrbios através das diferentes hipóteses explicativas – no domínio biológico (através da hipótese inflamatória, onde há desregulação das citocinas inflamatórias; com a hiperativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal; a carga genética e polimorfismos; mudanças na arquitetura do sono), no domínio psicológico (preocupação, ruminação mental, crenças e comportamentos em relação ao sono) e no domínio social (interações sociais reduzidas e isolamento social). Além disso, são também abordadas neste trabalho possíveis causas para as mulheres apresentarem uma maior probabilidade de sofrer depressão e/ou distúrbios do sono, como a insónia.

Palavras-chave: depressão, sono, mecanismos, relação bidirecional, distúrbios do sono.

Abstract

Most depressive disorders are associated with sleep disturbances, and sleep regulation is intrinsically linked to mechanisms that are involved in the pathophysiology of depression.

During sleep the body goes through a series of crucial processes, allowing it to slow down and recover, promoting better physical and mental performance, not only the next day, but also in the long term. When the required number of hours of sleep is not achieved, it affects thinking, metabolic processes, cell restoration, the ability to concentrate, energy levels and mood.

Mental health is an essential part of people's lives and of society in general. Depression reduces the quality of life of patients and their families, is a risk factor for suicide and tends to exacerbate other concomitant health problems.

This review work aims to investigate the association between sleep deprivation and depression, and to explore the potential mechanisms that contribute to this relationship. A better understanding of these mechanisms can help health professionals and patients to better manage this comorbidity.

The carried out research highlights the complex relationship between these disorders through the different explanatory hypotheses – in the biological domain (through the inflammatory hypothesis, where there is deregulation of inflammatory cytokines; with hyperactivation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis; genetic load and polymorphisms; changes in sleep architecture), in psychological domain (worry, mental rumination, beliefs and behaviours regarding sleep) and in the social domain (reduced social interactions and social isolation). In addition, this work also addresses possible causes for women being more likely to suffer from depression and/or sleep disorders, such as insomnia.

Keywords: depression, sleep, mechanisms, bidirectional relationship, sleep disruption.

I. INTRODUÇÃO

A relação entre a privação de sono e a depressão é complexa e bidirecional. Enquanto que a falta de um sono adequado e reparador pode levar a alterações neurobiológicas, afetando a regulação do humor e das emoções, os indivíduos com depressão podem também apresentar perturbações do sono como consequência da patologia.¹ Os mecanismos subjacentes à relação bidirecional entre sono e depressão ainda não são totalmente compreendidos, mas estudos de investigação apontam para que alterações do ritmo circadiano, da função dos neurotransmissores e mediadores inflamatórios sejam alguns dos fatores desencadeantes.

Um sono adequado, especialmente importante nas crianças e adolescentes para o normal desenvolvimento do cérebro, é essencial ao funcionamento físico, cognitivo e emocional.² Dormir o suficiente melhora o humor, a atenção, a memória, a saúde física e a qualidade de vida no geral, ajudando a prevenir diversos problemas de saúde. No entanto, atualmente, o ritmo de vida agitado, o excesso de estímulos na sociedade, condições médicas e doenças psiquiátricas, fazem com que a privação do sono seja uma condição cada vez mais frequente. A privação crónica do sono tem sido associada a um maior risco de doenças cardíacas, diabetes, obesidade, depressão, entre outros.³

A depressão é uma das principais causas de incapacidade e das perturbações mentais mais comuns. Trata-se de uma doença psiquiátrica que afeta profundamente o bem-estar emocional e o funcionamento diário.

Os números relativos à frequência destas duas condições refletem a importância de as estudar, no sentido de otimizar os recursos de saúde para minimização do problema. Em 2023, Portugal apresenta a sétima maior taxa de prevalência de depressão - 5,7% - o que corresponde a 578,234 casos numa população de 10,247,605.⁴ Em relação à privação de sono, dados de 2019 demonstraram que quase metade da população portuguesa adulta dorme menos de 6 horas por dia, estando abaixo do valor adequado.⁵

Dada a elevada e crescente prevalência de privação de sono e depressão, é essencial compreender melhor a relação entre estes dois fenómenos para desenvolver estratégias eficazes de prevenção e tratamento. Esta tese tem como objetivo investigar a associação entre a privação de sono e a depressão, e explorar os possíveis mecanismos que podem contribuir para esta relação.

2. FASES DO SONO, SUA REGULAÇÃO E PRINCIPAIS ALTERAÇÕES PATOLÓGICAS

O ser humano deveria passar um terço da sua vida a dormir.⁶ O tempo de sono de que um indivíduo necessita depende, em parte, da sua idade. Embora existam diferenças individuais, a *American Academy of Sleep Medicine (AASM)* recomenda que os adultos durmam entre 7 a 9 horas⁷, os idosos entre 7 a 8 horas, os adolescentes entre 8 a 10 horas e as crianças, consoante a idade, um pouco mais.⁸ Em crianças com 4-12 meses de idade, é recomendado que durmam entre 12 a 16 horas, crianças de 1-2 anos 11 a 14 horas, de 3-5 anos 10-13 horas e de 6-12 anos é então recomendado que durmam 9 a 12 horas/dia.⁹ Para além do número de horas passadas a dormir, a qualidade do sono é imprescindível.

O sono é um estado natural de descanso, no qual o organismo em geral e o cérebro em particular passam por uma série de processos fisiológicos complexos, sendo caracterizado por uma diminuição da consciência, relaxamento corporal, ausência de movimentos ou por movimentos mínimos e uma capacidade de resposta reduzida ao ambiente externo.¹⁰ Durante o sono, a temperatura corporal, a frequência cardíaca e a respiração diminuem, e o cérebro passa por uma série de mudanças, como uma diminuição inicial na atividade das ondas cerebrais e uma redução no processamento de entrada sensorial.

O sono é essencial devido à sua função reparadora em praticamente todos os sistemas do corpo, ao seu papel na remoção de toxinas do cérebro, que vão sendo produzidas e acumuladas durante o período de vigília (como a proteína beta-amilóide, espécies reativas de oxigénio e radicais livres)¹¹, reposição das reservas de energia a nível cerebral (glicogénio nos astrócitos – este glicogénio representa a única forma de reserva de glucose no cérebro; como o metabolismo cerebral é superior durante a vigília comparativamente com o sono, as reservas de glicogénio diminuem para que a glucose possa ser usada durante a atividade diurna e são restauradas durante o sono)^{12; 13} e na síntese da macromoléculas¹⁴. Paralelamente, é através do sono que ocorre a consolidação da memória e aprendizagens (por meio de oscilações delta e *sleep spindles*, que induzem o reforço das junções sinápticas), reparação muscular (por exemplo, através da síntese proteica e reposição dos níveis de glicogénio nas células musculares)¹⁵ e regulação hormonal, através do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e do sistema nervoso autónomo (SNA). A modulação da libertação hormonal dependente da hipófise é, em parte, mediada pela atividade dos fatores libertadores/inibidores hipotalâmicos. Estes fatores, durante o sono, podem estar ativados (como é o caso da hormona libertadora da hormona do crescimento) ou inibidos (hormona libertadora de corticotropina). O SNA

também apresenta um papel na regulação hormonal durante o sono, sendo que o sistema nervoso simpático apresenta a sua atividade diminuída e o sistema nervoso parassimpático aumentada.¹⁶ Um exemplo são os níveis de insulina que, numa noite de sono reparador, encontram-se com uma sensibilidade normal, mas quando ocorre privação de sono, há um aumento do tónus simpático e a sensibilidade da insulina diminui (aumenta a resistência da insulina), aumentando os níveis de açúcar no sangue.

2.1. Fases do sono

No que diz respeito à arquitetura do sono, este é dividido em duas fases que vão alternando durante a noite, o sono NREM (*non-rapid eye movement*) e o sono REM (*rapid eye movement*). O sono NREM é ainda subdividido em 3 fases, N1, N2 e N3 (ou *Slow-Wave Sleep* (SWS)). Cada ciclo do sono dura entre 80 a 110 minutos e, em adultos, uma boa noite de sono é composta por quatro a seis repetições deste ciclo.¹⁷ Estes diferentes estadios do sono são classificados com base na atividade cerebral (ondas captadas por eletroencefalografia), tónus muscular e movimentos oculares durante o sono. Através da polissonografia – exame utilizado para o estudo do sono de um indivíduo, com recurso a sensores que registam a atividade elétrica cerebral, muscular e cardíaca, movimentos dos olhos, fluxos respiratórios e a posição corporal –, e mais concretamente da eletroencefalografia (EEG), obtém-se os hipnogramas (Figura 1), que são registos gráficos que auxiliam no diagnóstico de doenças relacionadas com o sono.¹⁸

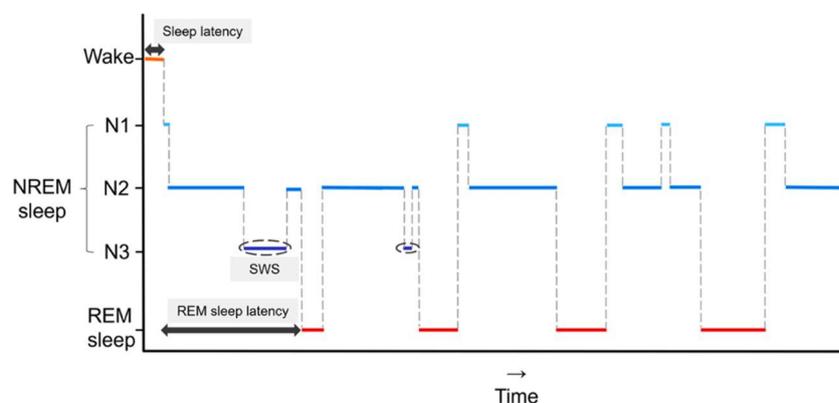


Figura 1. Esquema de um hipnograma de um indivíduo com padrão de sono normal, passando pelos vários estadios (vigília, N1, N2, N3 e sono REM). Adaptado de ¹⁴⁴

Note-se que, com a idade, o hipnograma sofre alterações, existindo variações inter- e intra-individuais, bem como há outros agentes a condicionar as fases do sono, tal como o consumo de determinados fármacos.

Aproximadamente, 75% do sono é passado em NREM, principalmente no estadio N2 (45%).¹⁹ De modo geral, o primeiro ciclo de sono é o mais curto e à medida que a noite avança, torna-

se mais longo e o tempo passado em cada estadio vai variando.¹¹ No entanto, os ciclos de sonos são afetados por diversos fatores, tais como a idade, consumo de álcool, entre outros.

2.1.1. Sono NREM

O estadio 1 (N1) é o primeiro estadio do sono a ocorrer depois de adormecer, tratando-se de um estado de transição entre a vigília e o sono, que dura entre 1 a 7 minutos (estadio mais curto). É caracterizado por ser o sono mais leve, onde o corpo e a mente começam a relaxar, verificando-se ligeiras alterações a nível da atividade cerebral.^{11;20} Este estadio consiste em 5% do tempo de sono total.²¹

No estadio 2 (N2) há uma diminuição dos batimentos cardíacos, a respiração abranda, os músculos relaxam, a temperatura corporal diminui e os movimentos dos olhos cessam. A atividade cerebral abranda, no entanto, ocorrem periodicamente picos de atividade elétrica de curta duração (*sleep spindles*) e complexos K em algumas regiões do encéfalo, nomeadamente no tálamo e córtex. Os picos de atividade elétrica apresentam atividade oscilatória de 11-16 Hz entre o tálamo e o córtex, e são responsáveis pela desativação sensorial/supressão da transmissão, a nível do tálamo, dos estímulos do meio externo, enquanto dormimos. Tal é conseguido através de um forte disparo cortical que excita os neurónios GABAérgicos no tálamo, e estes, por sua vez, inibem os neurónios tálamo-corticais, desencadeando uma descarga de potenciais de ação *rebound* intrínsecos.²² Assim, aquando da ocorrência destes picos, não somos capazes de captar ou de reagir aos estímulos envolventes. Para além disso, os *sleep spindles* estão associados à consolidação de memórias e as descargas rítmicas que ocorrem nos neurónios associadas a estes picos de atividade, estão relacionadas ao fortalecimento das sinapses.^{19; 23; 24} O estadio 2 dura cerca de 25 minutos no primeiro ciclo, aumentando progressivamente ao longo dos seguintes, representando 45% do sono total.²⁰

O estadio 3 (N3), também conhecido por SWS, é o estadio do sono mais profundo e é caracterizado pela presença de ondas delta (as ondas de menor frequência e maior amplitude).²⁴ Este é um estadio considerado reparador, onde ocorre regeneração e crescimento de tecidos, e o sistema imunitário é fortalecido. O SWS auxilia no desenvolvimento da criatividade, na velocidade de processamento de informações e também na consolidação da memória.²⁵ Durante os primeiros ciclos de sono, o SWS dura cerca de 20 a 40 minutos, diminuindo ao longo da noite, dando lugar a um aumento de tempo passado em sono REM. Corresponde a 25% do sono total.

2.1.2. Sono REM

Nesta fase, o eletroencefalograma apresenta ondas mistas de baixa voltagem e alta frequência²¹ - a atividade cerebral aumenta de tal forma que se aproxima dos níveis registados quando se está acordado. Por outro lado, o corpo encontra-se em atonia, com exceção dos olhos - que apresentam movimentos rápidos - e músculos respiratórios. É nesta fase que se verifica a maior ocorrência de sonhos e pesadelos e o metabolismo cerebral aumenta até 20%.^{19; 24}

O sono REM é crucial para o desempenho cognitivo e para o processamento e regulação das emoções.²⁶ Com a idade, o tempo passado nesta fase, tende a diminuir.

Num sono regulado, uma pessoa entra no sono REM passados cerca de 90 minutos após adormecer. No primeiro ciclo de sono, esta fase dura alguns minutos²¹, as posteriores cerca de 1 hora, e, assim, é na segunda metade da noite que o sono REM é predominante.

2.2. Regulação do sono

O cérebro desempenha um papel central na regulação do sono, e existem várias regiões envolvidas, incluindo o hipotálamo (nomeadamente a nível do núcleo supraquiasmático (NSQ)), tronco cerebral, tálamo, glândula pineal, amígdala.¹¹ O sono é regulado pela interação de dois processos: um baseado na pressão homeostática (acúmulo de adenosina durante o dia e sua diminuição durante a noite), e o outro baseado no ritmo circadiano (controlado pelo NSQ).²⁷

A glândula pineal, na ausência de luz, produz a hormona melatonina, que ajuda na regulação do ritmo circadiano, e a amígdala torna-se mais ativa durante o sono REM, processando emoções.

O mau funcionamento dos mecanismos de regulação do sono devido a fatores externos (rotina diária e ingestão de estimulantes) ou internos (desregulação hormonal, efeito de outras doenças/fármacos) poderão levar a distúrbios de sono, como é o caso da insónia, apneia do sono, síndrome das pernas inquietas, narcolepsia e parassónia. Consequentemente, a má qualidade ou a falta de repouso afetam prejudicialmente a saúde física e mental, resultando num deterioramento da função cognitiva, distúrbios do humor e um aumento no risco do desenvolvimento de doenças crónicas.¹¹

2.2.1. Ciclo sono-vigília, ritmo circadiano e pressão homeostática

Os processos biológicos organizam-se em ciclos temporais, dos quais o mais básico é o de 24 horas, o ritmo circadiano. O ritmo circadiano influencia uma grande variedade de processos

fisiológicos, como o ciclo sono-vigília, a temperatura corporal, a secreção hormonal, metabolismo, digestão, circulação das células imunitárias e regulação do humor²⁸, e é regulado a nível interno pelo NSQ e por fatores de transcrição de genes específicos, denominados genes relógios. No entanto, é também influenciado por elementos do ambiente, os chamados *zeitgebers* (ou sincronizadores), tais como o horário das refeições, de trabalho, temperatura, exercício e principalmente a exposição à luz/escuridão.²⁹

Nos mamíferos, é o NSQ, localizado no hipotálamo anterior, que gera e regula os ritmos circadianos. As informações relativas à iluminação do ambiente são levadas até ao NSQ através das vias retino-hipotalâmicas, pelas células ganglionares da retina intrinsecamente fotossensíveis. Na presença de luz (dia), o NSQ, através da transmissão GABAérgica, envia sinais inibitórios para o núcleo paraventricular (NPV), deste para a medula espinal, seguindo para o gânglio cervical superior e por fim para a glândula pineal, onde a produção de melatonina é suprimida. Contrariamente, na ausência de luz (noite), o NSQ através da transmissão glutamatérgica, sinaliza do NPV até à glândula pineal, e promove síntese e libertação de melatonina, induzindo o sono. (Figura 2)³⁰

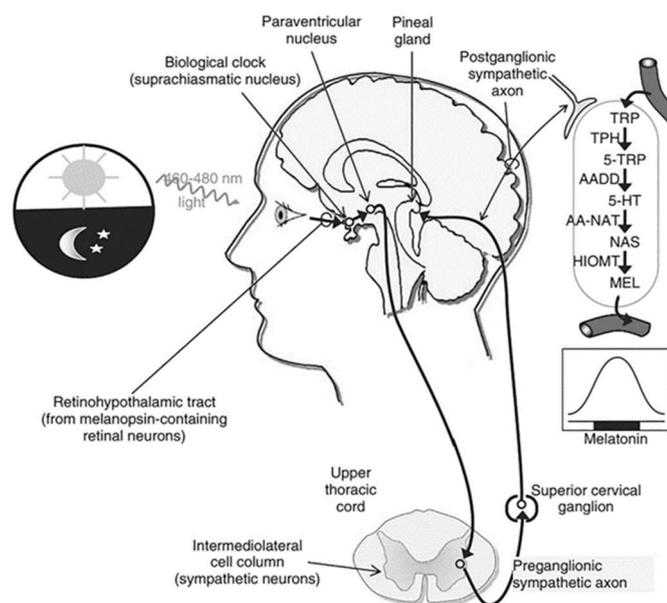


Figura 2. Vias neuroanatômicas envolvidas no ritmo circadiano – via da deteção da presença ou ausência da luz. TRP – triptofano; TPH – triptofano hidroxilase; 5-TRP – 5-hidroxitriptofano; AADD – descarboxilase de aminoácidos L-aromáticos; 5-HT – serotonina; AA-NAT – serotonina N-acetiltransferase; NAS – N-acetil-serotonina; HIOMT – acetilserotonina O-metiltransferase; MEL – melatonina. Adaptado de ³⁰

Por outro lado, o ciclo sono-vigília é regulado por um processo de pressão homeostática do sono. A homeostase do sono refere-se ao seu equilíbrio, no qual um longo período de vigília é seguido por um longo período sono. De acordo com o modelo da pressão homeostática, a pressão do sono (propensão para dormir) aumenta gradualmente desde o momento em que

a pessoa acorda até ao momento em que vai dormir, e, quanto mais tempo passa acordada, maior é o acúmulo de pressão do sono no cérebro e mais longo deverá ser o sono reparador, de modo a diminuir esta pressão.³¹

Aqui entra o papel da adenosina. Este nucleósido é um produto da atividade metabólica neuronal (através da degradação da adenosina trifosfato (ATP))^{32;33}, na qual ocorre a acumulação de adenosina no interior do neurónio em níveis elevados no período de maior metabolismo neuronal – a vigília.³⁴ Alguma desta adenosina, após secreção a partir do neurónio, liga-se aos respetivos recetores (A_1 e A_{2A}). Durante o sono, como o metabolismo celular é menor, a concentração de adenosina é também menor. Esta tem vindo a ser proposta como um mecanismo regulador que, ao acumular, aumenta a sonolência (pressão do sono)³², inibindo os neurónios promotores da vigília no prosencéfalo basal e estimulando os neurónios do núcleo pré-ótico ventrolateral (VLPO).³⁵

A regulação dos estados sono-vigília têm ainda por base mecanismos distintos e independentes, que se inibem mutuamente de modo alternado. Nas vias ascendentes do sistema reticular ativador (tronco cerebral) existem grupos de neurónios, incluindo colinérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos e histaminérgicos, envolvidos no estado de vigília. Além disso, existem outras zonas cerebrocorticais que trabalham no sentido de promover a vigília, tal como os neurónios do hipotálamo lateral, que contêm orexina/hipocretina. A orexina/hipocretina é um peptídeo excitatório que apresenta um papel essencial na manutenção do ciclo sono-vigília, aumentando a vigília e diminuindo a duração do sono.³⁶ Este sistema envolvido na vigília, a cada 24 horas é inibido por neurónios do VLPO, ativos durante o sono.³⁵ Estes neurónios são ativados pela presença de adenosina, libertando ácido γ -aminobutírico (GABA) e galanina (agentes inibitórios), que inibem os neurónios das vias ascendentes do sistema reticular ativador^{35; 37} (Figura 3).

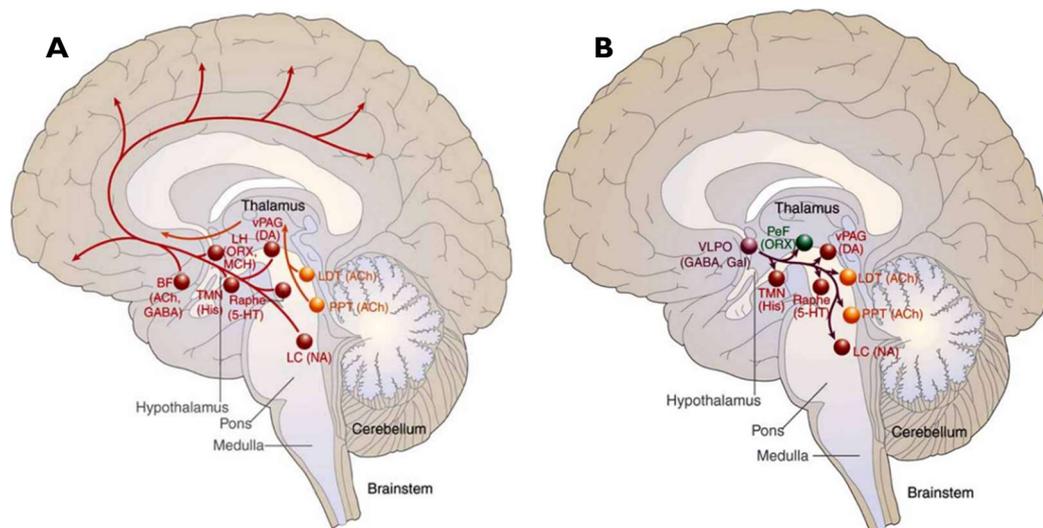


Figura 3. A: Esquema representativo dos componentes chave das vias ascendentes do sistema reticular ativador, envolvidos no estado de vigília, nomeadamente os neurónios colinérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos e os neurónios que contêm orexina. **B:** Esquema representativo das projeções do VLPO, envolvidos na inibição dos neurónios das vias ascendentes do sistema reticular ativador. Através da ativação promovida pela adenosina, os neurónios do VLPO libertam GABA e galanina, com o intuito de promover o sono. Adaptado de ³⁵

Na regulação do sono também está envolvido o eixo HPA. Este eixo é regulado pelo NSQ e controla a resposta hormonal perante situações de stress. Para além disso, apresenta ritmo circadiano. A nível do hipotálamo (no NPV), ocorre a síntese e libertação da hormona libertadora de corticotropina (CRH), que controla a síntese e secreção de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela hipófise. Veiculada pela corrente sanguínea, esta hormona promove a secreção de cortisol pelo córtex das glândulas adrenais. Este glucocorticóide origina diversas respostas por parte do sistema nervoso simpático, tais como o controlo da resposta hormonal perante situações stressantes, aumento dos níveis de adrenalina, de energia, da frequência cardíaca, da pressão arterial, entre outros, e, por *feedback* negativo, regula os seus próprios níveis no organismo. Por apresentar um ritmo circadiano, a concentração plasmática de cortisol tem o seu pico cerca de 30 a 45 minutos após o despertar (de modo a preparar o organismo para as atividades diárias) e decresce gradualmente ao longo do dia, sendo o seu valor mínimo atingido no início do período de descanso.^{38; 39}

2.3. Principais distúrbios do sono

Os distúrbios do sono envolvem problemas com a qualidade, quantidade e o horário do sono e impactam a qualidade de vida e o correto funcionamento do organismo. Estas perturbações estão associadas a problemas físicos/emocionais e estão presentes em casos de doenças psiquiátricas e orgânicas.

Por norma, as perturbações do sono podem ser caracterizadas por uma ou várias das seguintes manifestações: dificuldade em adormecer ou permanecer adormecido; dificuldade em permanecer acordado durante o dia; desequilíbrios no ritmo circadiano, que interferem com um horário de sono saudável; tendência para comportamentos involuntários, que perturbam o sono.

De acordo com a *International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)* da AASM, estas podem ser divididas em 7 categorias, apresentadas na Tabela I.

Tabela I - Perturbações do sono de acordo com a ICSD-3

Perturbações do sono
Insónia
Perturbações do sono relacionadas com a respiração
Perturbações centrais de hipersonolência
Distúrbios do ritmo circadiano do sono-vigília
Perturbações do sono relacionadas com o movimento
Parassónias
Outras perturbações do sono

De entre as diversas perturbações do sono, a mais prevalente é a insónia, muitas vezes associada a *stress*, depressão, ansiedade, medicação ou outras comorbilidades, embora possa surgir isoladamente. Com base no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*, cerca de um terço dos adultos revelam apresentar sintomatologia de insónia e 6-10% têm sintomas que cumprem com os critérios de perturbação de insónia.⁴⁰ A característica principal deste distúrbio é a insatisfação com a qualidade e quantidade do sono. 40-50% das pessoas com insónia apresentam também uma alteração de foro mental.⁴⁰ A insónia provoca fadiga, perturbações no desempenho cognitivo, défice de atenção, concentração e memória e mudanças de humor. Esta perturbação do sono pode ser inicial (na qual existe a incapacidade de adormecer), intermitente (incapacidade de manter o sono durante a noite) ou terminal (onde ocorre despertar precoce com incapacidade de voltar a adormecer). Para além disso, as insónias podem ser primárias ou secundárias (nomeadamente associadas a fármacos).

A apneia do sono é a mais comum perturbação do sono relacionada com a respiração. É caracterizada por episódios repetidos de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono,

nas quais ocorre ausência total (apneia) ou redução (hipopneia) do fluxo de ar, durante, pelo menos, 10 segundos, e está associado com uma diminuição na saturação do oxigênio em 3% ou mais e/ou um momento de excitação no eletroencefalograma.

A síndrome das pernas inquietas é uma perturbação do sono relacionada com o movimento, caracterizada pela vontade de mexer as pernas e braços, por norma associada a sensações de desconforto (rastejante, formigueiro, ardente, com prurido). A sintomatologia intensifica-se quando o indivíduo está em repouso, principalmente à noite, e por isso os movimentos frequentes das pernas surgem como tentativa de alívio. Esta síndrome está associada a um sono bastante fragmentado.

A hipersonolência inclui sintomas como quantidade excessiva de tempo passado a dormir, deterioração da qualidade do estado de vigília e inércia do sono (período de desempenho e vigília reduzidos após o despertar). No entanto, mesmo passando muito tempo a dormir, o sono não é reparador e há dificuldade em despertar. A hipersonolência pode estar associada a distúrbios depressivos, distúrbios bipolares, depressão *major* e doenças neurodegenerativas.

A narcolepsia é caracterizada por sesta diurnas recorrentes ou lapsos de sono. Esta sonolência ocorre pelo menos 3 vezes por semana durante pelo menos 3 meses, mas por norma, o indivíduo apresenta a sintomatologia todos os dias. A narcolepsia geralmente é acompanhada de cataplexia (episódios breves de perda súbita e bilateral do tónus muscular), desencadeada por emoções.

As parassónias caracterizam-se por comportamentos invulgares no período antes de adormecer e durante o sono, quando o cérebro transita entre os estados sono-vigília e na transição sono REM-NREM. De acordo com a ICSD-3, as parassónias estão agrupadas em parassónias relacionadas com o sono NREM, relacionadas com o sono REM, outras parassónias e sintomas isolados. Alguns exemplos são terrores noturnos, sonambulismo, alucinações relacionadas com o sono, distúrbio alimentar relacionado com o sono, entre outros.⁴⁰

2.4. Privação do sono e seu impacto no organismo

Quando o sono é limitado a menos de 7 horas/noite durante vários dias, verifica-se, para além da fadiga, uma maior volatilidade emocional, impulsividade, dificuldade em tomar decisões, irritabilidade, dificuldade em discernir ameaça de segurança, isolamento social, diminuição da expressão das emoções, diminuição do humor positivo, défice de atenção e aprendizagem prejudicada.⁴¹ Estas alterações afetivas podem escalar para o domínio clínico, dado que um sono perturbado aumenta a ansiedade, depressão, ideação suicida e suicídio.⁴² Para além da

quantidade, reduções na qualidade do sono levam a quadros de ansiedade, declínio do humor e da regulação das emoções. A diminuição do humor positivo (anedonia) está associada a privação de SWS e aumento no sono REM, o que apresenta relevância clínica, particularmente na depressão.⁴³ A falta de sono também se reflete na vida profissional, tanto a nível de menores níveis de satisfação, de capacidade de planeamento, de interajuda, menor empatia, menor ética e maior hostilidade.

A amígdala é uma pequena parte do cérebro, que participa no processamento de emoções, memórias e aprendizagens. Estudos demonstram que 1 noite de privação de sono resultava numa amplificação de 60% na reatividade da amígdala perante imagens com carga emocional negativa, e que a privação parcial de sono (4h de sono/noite durante 5 noites) originava quadros semelhantes de respostas exacerbadas da amígdala.⁴⁴ Estas respostas por parte da amígdala levam também a que haja dificuldade em discernir expressões faciais, comprometendo as relações pessoais e as reações face aos eventos do dia a dia.⁴⁵

A formação, consolidação e processamento de memórias são igualmente afetados pela falta de sono, levando inclusive à formação de falsas memórias.^{46; 47}

Como já mencionado previamente neste trabalho, as perturbações do sono também aumentam a probabilidade do desenvolvimento de doenças crónicas, tais como obesidade, diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares, doenças infecciosas, cancro, doenças psiquiátricas, neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, entre outras.^{17; 41; 48; 49; 50} Vários mecanismos podem estar associados, tais como desregulações no eixo HPA, desregulações nos marcadores inflamatórios, comprometimento metabólico, alterações na serotonina, entre outros.⁵¹ Provoca também variações a nível da termorregulação e atividade ocular, diminui o metabolismo cerebral, aumenta a atividade simpática e diminui a parassimpática do SNA e ainda provoca a diminuição da espessura cortical das regiões temporal e parietal do cérebro.⁵²

2.5. Terapêutica

Disponíveis no mercado, encontram-se medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), medicamentos à base de plantas e suplementos alimentares, e a necessidade de utilização dos mesmos varia consoante se trata de um distúrbio crónico, agudo ou pontual.

Existem vários fármacos que atuam sobre o sono, alguns com indicação específica para a perturbação (por exemplo, para a insónia), outros utilizados *off-label*. Dado que a insónia é o distúrbio do sono mais prevalente, é sobre esta que falarei no que diz respeito à terapêutica.

No caso da insónia crónica, a primeira linha de tratamento recomendada para adultos de todas as idades é a terapia cognitivo-comportamental para a insónia (CBT-I). A CBT-I tenta ajudar no controlo, eliminação de ações/pensamentos negativos que mantêm o indivíduo desperto e ajudam no desenvolvimento de uma boa higiene do sono. As estratégias para criar esta boa higiene do sono passam por controlar estímulos, técnicas de relaxamento, estipular uma hora para dormir e acordar, diminuir a utilização de eletrónicos cerca de 30 a 60 minutos antes de dormir, entre outros.⁵³ Se a CBT-I não se revelar eficaz, recorre-se à terapia farmacológica.

A promoção do sono é regulada pelo neurotransmissor GABA e pelo neuropeptídeo galanina, e muitos dos fármacos utilizados no tratamento de distúrbios do sono, como a insónia, atuam na transmissão GABAérgica.⁵⁴ Existem dois tipos de recetor GABA, o GABA_A (ionotrópico) e o GABA_B (metabotrópico), ambos associados a uma diminuição da excitabilidade e resposta neuronal, embora por mecanismos intracelulares diferentes.

Existem diversos fármacos utilizados com o intuito de melhorar a qualidade e quantidade do sono, e a sua escolha é feita de acordo com: padrão da sintomatologia; objetivos do tratamento; respostas prévias aos tratamentos; preferência do doente; custo; contraindicações; possíveis interações com medicação concomitante; potenciais efeitos adversos.⁵⁵ Estes fármacos podem ser:

- Benzodiazepinas
- Moduladores alostéricos positivos dos recetores GABA_A não benzodiazepínicos
- Agonistas seletivos dos recetores da melatonina MT1 e MT2; melatonina
- Antidepressivos
- Anti-histamínicos sedativos
- Medicamentos à base de plantas e suplementos alimentares
- Antagonistas do recetor da orexina.

Os primeiros fármacos a ser utilizados na indução do sono foram os barbitúricos, sintetizados pela primeira vez em 1864. Estes aumentavam a duração do sono NREM e inibiam o sono REM, através da promoção da ligação do GABA ao recetor GABA_A.⁵⁴ A sua utilização na prática clínica foi grandemente substituída pelas benzodiazepinas (BZD) devido à sua maior segurança.

As BZD surgiram nos anos 60.⁵⁴ Potenciam a ação do GABA no complexo recetor GABA_A e têm propriedades ansiolíticas, sedativas/hipnóticas, efeito anticonvulsivante e reduzem o tónus muscular, de modo diretamente proporcional à dose e concentração no cérebro. De acordo com a norma da DGS, as BZD têm indicação no tratamento (tanto da ansiedade como da

insónia) quando a sintomatologia apresenta carácter patológico e não devem ser utilizadas no tratamento sintomático da ansiedade ou insónias ligeiras-moderadas. O tratamento deve ser iniciado com a dose mínima eficaz.⁵⁶ Os critérios de diagnóstico do DSM-5 definem que a insónia é considerada um distúrbio quando as dificuldades em dormir ocorrem, no mínimo, 3 vezes por semana, há pelo menos 3 meses. As BZD de ultracurta/curta duração de ação são indicadas para as insónias iniciais (onde existe incapacidade de adormecer no momento desejado), e as de duração intermédia são indicadas para insónias intermitentes (incapacidade de manter o sono). São exemplos de hipnóticos benzodiazepínicos o triazolam, temazepam, estazolam, quazepam, flurazepam e o lorazepam. No que diz respeito a reações adversas, as BZD podem levar a depressão, descoordenação motora, sonolência, confusão, entre outras. No entanto, estes fármacos são prejudiciais para um sono normal, reduzindo fases do SWS⁵⁷, e os tratamentos da insónia devem ser de curta duração (por norma uma duração máxima de 4 semanas, incluindo o período de descontinuação)⁵⁶, pois conduzem a habituação, tolerância e dependência. Devem ser utilizadas com precaução em doentes com *miastenia gravis* ou insuficiência respiratória grave. São contraindicadas em doentes com apneia do sono.⁵⁸ Findo o período recomendado de tratamento, o doente deve ser reavaliado mensalmente, a fim de determinar a necessidade de manutenção do tratamento.

Outro grupo farmacológico é o dos moduladores alostéricos positivos dos recetores GABA_A não benzodiazepínicos, nomeadamente o zolpidem e a zopiclona. Estes fármacos foram desenvolvidos com o intuito de minimizar os efeitos secundários das BZD. Devem também ser feitas terapêuticas de curta duração, pois podem também criar algum grau de dependência. Apresentam semivida curta (1,5 a 4,5 horas) e têm um início de ação rápido. De notar ainda que o zolpidem não provoca depressão respiratória, logo, pode ser utilizado em casos de apneia do sono e doença pulmonar obstrutiva crónica.⁵⁷ Este, dependendo da forma farmacêutica em que se encontra, induz o sono quando existe dificuldade em adormecer, reduz o número de despertares noturnos e aumenta a duração total do sono, melhorando a qualidade do mesmo.⁵⁹

Tanto as BZD como os moduladores alostéricos positivos dos recetores GABA_A são eficazes no tratamento de curta duração da insónia (menos de 4 semanas), devendo ser dada preferência aos que apresentam um menor tempo de semivida, por apresentarem menos efeitos a nível da sedação matinal.⁶⁰

A hormona endógena melatonina é responsável por regular o ritmo circadiano e ao fim do dia induzir o sono. Esta atua nos recetores MT1 e MT2. A melatonina pode ser encontrada à venda sob a forma de suplementos alimentares (SA). Não deve, no entanto, ser utilizada por

longos períodos, pois induz tolerância e dependência. Devido à falta de dados científicos robustos acerca da eficácia e segurança da melatonina, esta não é recomendada no tratamento de insónias crónicas.⁶¹ Em doentes com insónia primária, a melatonina pode melhorar a qualidade do sono.⁵⁶

Como exemplos de agonistas seletivos dos recetores de melatonina MT1 e MT2, há o ramelteon (não comercializado em Portugal) e a agomelatina. O ramelteon é um cronobiótico (agente com capacidade de sincronizar ou aumentar a amplitude dos ritmos circadianos) e hipnótico (agente que induz o sono) que se encontra aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de insónias inicial, que demonstrou promover o início e manutenção do sono em ensaios pré-clínicos e clínicos.⁶² A agomelatina, para além de se ligar ao MT1 e MT2, é antagonista do recetor 5-HT_{2C} da serotonina, e atua tanto a nível de distúrbios do sono como na depressão. Este fármaco resincroniza os ritmos circadianos aquando da existência de alterações dos mesmos.^{63; 64}

Os antidepressivos com ação sedativa, em doses baixas, revelam-se úteis na sintomatologia da insónia, sobretudo em doentes com componente depressivo associado. A amitriptilina e a dosulepina, antidepressivos tricíclicos, já têm sido usados durante décadas no tratamento das insónias.⁶⁵ Também a mirtazapina, maprotilina e trazodona (antidepressivos não tricíclicos) reduzem a latência do sono e aumentam a sua eficiência e duração. A trazodona e a doxepina já foram investigados e considerados eficazes no tratamento a curto prazo da insónia, em doses inferiores às usadas para tratar a depressão.⁶⁰ A maioria dos antidepressivos exerce o mesmo efeito sobre o sono – prolongamento da latência do sono REM.⁵⁷

A histamina é um neurotransmissor (NT) que ativa recetores que provocam a broncoconstrição, secreção acídica, contração intestinal e, a nível do sistema nervoso central (SNC), controla os estados de vigília. Os anti-histamínicos são frequentemente usados para induzir sono. Contudo, existem poucos dados relativos à sua segurança e eficácia no que diz respeito ao seu uso na insónia. Devem também ser usados por curtos períodos de tempo, de modo a não desenvolver tolerância. A difenidramina e doxilamina são exemplos de antagonistas dos recetores H1 da histamina utilizados para melhorar o sono. Os idosos, principalmente os que apresentam insuficiência renal ou hepática, são mais suscetíveis aos efeitos adversos da difenidramina.^{55; 59}

Em situações agudas de distúrbios do sono, muitas vezes são usados medicamentos à base de plantas ou SA. Plantas como a *Valeriana officinalis*, *Valeriana edulis*, *Piper methysticum* (kava kava), *Matricaria recutita* (camomila), *Humulus lupulus* (lúpulo) são comumente encontradas em

medicamentos ou SA à base de plantas devido à sua ação sedativa e de diminuição da ansiedade. A camomila é das plantas mais usadas na promoção do sono. O seu mecanismo de ação ainda não é inteiramente conhecido, mas ensaios pré-clínicos sugerem que a epigenina (um constituinte flavonóide) produz efeitos sedativos através da modulação dos recetores GABAérgicos.⁶⁶ Também muito usada é a valeriana, e embora o seu mecanismo de ação também não seja inteiramente conhecido, pensa-se que interage com o GABA e seus recetores, inibindo a recaptção deste NT e estimulando a sua libertação pelos neurónios. Adicionalmente, já foi demonstrado que a valeriana se comporta como um agonista parcial nos recetores de adenosina e serotonina.^{67; 68}

Uma das opções terapêuticas mais recentes, mas não comercializadas em Portugal, são os antagonistas seletivos dos recetores da orexina, como o suvorexant e daridorexant, e já em diversos estudos foi demonstrada a sua eficácia e segurança em pacientes com insónia, melhorando o sono e o desempenho durante o dia. Não causam os efeitos secundários que são esperados de uma BZD, entre os quais, depressão.^{69; 70}

3. DEPRESSÃO, ASPETOS EPIDEMIOLÓGICOS E FISIOPATOLOGIA

A depressão é uma patologia comum, e é estimado que 5% dos adultos a nível mundial padeçam da mesma. As mulheres são mais suscetíveis de sofrer de depressão do que os homens.⁷¹ Aproximadamente 280 milhões de pessoas a nível global sofrem de depressão. Ainda neste panorama, mais de 10% das grávidas e puérperas sofrem desta patologia.

Esta caracteriza-se tanto por sintomas somáticos como cognitivos, estando presentes quadros de tristeza persistente, desinteresse ou falta de prazer em atividades quotidianas (anedonia), sentimentos de inutilidade, culpa ou de auto desvalorização, desconcentração ou indecisão, insónia/hipersónia, agitação/inibição, fadiga, ideação suicida, entre outros. Está por isso associada a uma vida menos gratificante e a uma morbimortalidade elevada. A depressão é despoletada por interações complexas entre fatores sociais, genéticos, psicológicos e biológicos, tais como eventos traumáticos, perdas, tipo de personalidade, fatores hereditários, doenças crónicas e gravidez. Por norma, nos países de baixo-médio rendimento, os serviços de apoio e tratamento à depressão encontram-se subdesenvolvidos ou até mesmo inexistentes. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é estimado que mais de 75% das pessoas com perturbações do foro psiquiátrico nestes países não recebam tratamento.^{72; 73}

Para além da depressão apresentar profundos efeitos na vida social, desempenho profissional/escolar e relações interpessoais, também apresenta uma forte associação com a saúde física, nomeadamente com doenças crónicas, como a diabetes, doenças cardiovasculares, demência, asma e cancro, por estar associada a uma redução da imunidade.⁷⁴

De acordo com o DSM-5, as perturbações depressivas incluem diversos quadros, nomeadamente a perturbação disruptiva da regulação do humor, a perturbação depressiva major, perturbação depressiva persistente (distímia), perturbação disfórica pré-menstrual, perturbação depressiva induzida por substâncias/medicamentos/condição médica e outra perturbação depressiva determinada/não determinada. Destas, a condição mais comum é a perturbação depressiva major, caracterizada por episódios que duram, no mínimo, 2 semanas, e que apresentam 5 ou mais sintomas, entre os quais um dos seguintes tem que estar obrigatoriamente presente: humor depressivo e anedonia.⁴⁰

Fatores neurogenéticos, ambientais, imunológicos, endócrinos e a deficiência de aminas biogénicas (serotonina, dopamina e noradrenalina) foram já identificados como possíveis mecanismos explicativos da fisiopatologia da depressão. Porém, permanece incerto, não existindo uma hipótese única que explique toda a sintomatologia e sinais da doença.

3.1. Fisiopatologia

3.1.1. Hipótese das monoaminas

A primeira hipótese a ser desenvolvida com o intuito de explicar a fisiopatologia da depressão foi a hipótese das monoaminas, que defende que a doença surge devido a um decréscimo na disponibilidade de uma ou várias aminas biogénicas cerebrais (serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) e dopamina (DA)), resultando numa diminuição da neurotransmissão e num desempenho cognitivo disfuncional.⁷⁵ Com base nesta hipótese, surgiram várias classes de antidepressivos com o intuito de aumentar os níveis das monoaminas na fenda sináptica, por inibição da sua degradação ou inibição da sua recaptção.⁷⁶

3.1.2. Hipótese neurotrófica

Descobertas de reduções volumétricas no hipocampo⁷⁷ (envolvido no controlo das emoções) e córtex pré-frontal em doentes diagnosticados com depressão, apoiam a hipótese neurotrófica, na qual há a diminuição do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), responsável pela regulação da neuroplasticidade, associada com a diminuição das ramificações dendríticas e da densidade das sinapses das espinhas dendríticas.⁷⁸

3.1.3. Hipótese do glutamato

O glutamato é o principal NT excitatório do SNC, que promove a homeostase juntamente com o GABA, o principal NT inibitório do SNC. A transmissão glutamatérgica encontra-se envolvida com a cognição e emoção. Estudos sugerem que a transmissão deste NT se encontra anormalmente regulada em indivíduos com depressão maior, estando descrita a presença de níveis aumentados de glutamato nas regiões límbicas, no plasma e líquido cefalorraquidiano, e uma diminuição no rácio glutamina/glutamato no plasma, quando comparado com indivíduos saudáveis.^{79; 80} Tal pode dever-se a erros nos mecanismos de *clearance* realizados pelas células glia ou no metabolismo do glutamato.

3.1.4. Hipótese da desregulação do eixo HPA

Muitos doentes com depressão apresentam hipercortisolémia, e esta atividade aumentada do eixo HPA pode estar associada a uma ocorrência de *stress* crónico. De acordo com esta hipótese, as ações de *feedback* negativo do cortisol encontram-se reduzidas, refletindo uma desregulação dos recetores glucocorticóides e/ou mineralocorticóides. Esta elevada atividade do eixo está maioritariamente associada a subtipos depressivos, como os que apresentam características psicóticas.⁸¹ Níveis elevados de cortisol estão associados a mudanças estruturais e funcionais cerebrais (especialmente no hipocampo, córtex pré-frontal e amígdala) e a uma redução na taxa de proliferação de células estaminais neuronais (inibindo a neurogênese).⁷⁵

3.1.5. Hipótese da neuroinflamação

Quando algum estímulo ambiental ou psicológico é percebido como ameaça, há uma ativação do eixo HPA e do sistema nervoso simpático, resultando na libertação de glucocorticóides e NE para a corrente sanguínea. A NE e a adrenalina, através de recetores presentes nas células do sistema imunitário, conduzem a um aumento de citocinas pró-inflamatórias. Com o aumento da inflamação sistémica, as citocinas têm a capacidade de reprimir a expressão de determinadas proteínas da barreira hematoencefálica, tornando-a mais permeável a mediadores pró-inflamatórios, que acabam por provocar neuroinflamação e neurotoxicidade. Daqui resulta uma toxicidade generalizada, diminuição na produção de NT, na expressão do BDNF, na manutenção das células neuronais e na neuroplasticidade.^{82; 83}

4. POSSÍVEIS MECANISMOS QUE CONTRIBUEM PARA A RELAÇÃO PRIVAÇÃO DE SONO-DEPRESSÃO

Em indivíduos com depressão, os relatos de distúrbios no sono são universais em cerca de 90% dos doentes.⁸⁴ Estes dois problemas apresentam uma relação bidirecional: por um lado, a depressão pode desencadear alterações no padrão do sono, ritmo circadiano e na regulação dos NT; por outro lado, a privação de um sono reparador leva a alterações marcadas no humor, falta de energia, irritabilidade e dificuldades na memória e concentração, servindo como fator de risco para a depressão. Na Figura 4 é apresentado um hipnograma de um indivíduo que apresenta concomitantemente depressão e um sono desregulado.

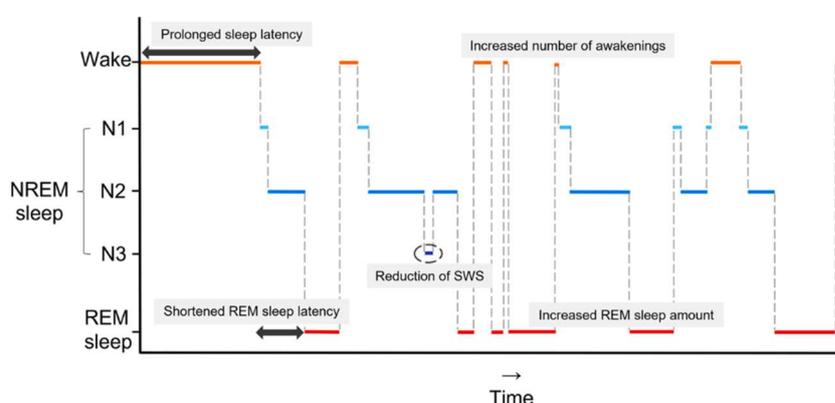


Figura 4. Esquema de um hipnograma de um indivíduo com depressão. Adaptado de ¹⁴⁴

Os meios de regulação do sono e os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da depressão encontram-se fortemente ligados. Embora ainda haja lacunas, várias hipóteses de mecanismos que levam a esta comorbilidade são conhecidas. Pelo facto da insónia ser o distúrbio do sono com maior prevalência, nas hipóteses a seguir apresentadas, irei dar maior destaque à mesma.

4.1. Domínio biológico

4.1.1. Hipótese Inflamatória

Diversos estudos demonstram que a privação do sono (aguda ou crónica) leva a respostas inflamatórias alteradas, associadas com o aumento de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente a interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α), e também a proteína C reativa (PCR), e que estes efeitos são mais marcados em mulheres.^{85; 86; 87} Um dos meios de desencadeamento desta resposta inflamatória é através da ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), um complexo proteico que regula a transcrição de uma variedade de genes envolvidos em respostas imunitárias e inflamatórias. Um sono insuficiente ativa o NF- κ B (através da NE, pelo sistema nervoso simpático (sinalização beta-

adrenérgica)), que por sua vez, promove a transcrição de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, IL-1 e TNF- α .^{87; 88; 89}

Um estudo realizado por Cho *et al.* com 111 indivíduos (dos quais 67 eram mulheres), teve por objetivo avaliar o efeito que a administração de baixas doses de uma endotoxina (*Escherichia coli*, 0,8 ng/kg de peso corporal, vs. placebo), tinha no humor depressivo e respostas inflamatórias. A administração da endotoxina serve o propósito de simular o aumento da resposta inflamatória encontrada em doenças autoimunes, infeções ou causada por stress psicológico. Este estudo teve por objetivo testar se a existência prévia de distúrbios do sono modulava a magnitude das respostas de humor deprimido, induzido pela inflamação. Observou-se que os níveis de IL-6 e TNF- α aumentaram em ambos os grupos (com e sem distúrbios do sono) e que a existência de perturbações do sono alteram a sensibilidade afetiva perante estímulos inflamatórios (funcionando como um fator de vulnerabilidade), principalmente nas mulheres, o que pode explicar a maior propensão para as mulheres desenvolverem transtornos depressivos, especialmente as que apresentam insónia.⁸⁷

O interferão- α (IFN- α), uma citocina usada em tratamentos, como na hepatite C, é capaz de induzir a libertação de IL-6 e IL-1.⁹⁰ Os níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, estão inversamente relacionados com os níveis de monoaminas (como a 5-HT), e consequentemente com os sintomas depressivos, através do aumento da expressão e funcionamento de recetores pré-sinápticos.⁹¹ Comparativamente a indivíduos saudáveis, indivíduos deprimidos revelaram apresentar níveis de serotonina sérica e plaquetar diminuída.

Citocinas como o interferão- γ (IFN- γ), interleucina-2 (IL-2), IL-1, IL-6, TNF- α e IFN- α , ativam a enzima indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO), presente no sangue, rins, baço, pulmões e cérebro⁹², responsável pela degradação do triptofano. Com a redução dos níveis de triptofano, a síntese de 5-HT é comprometida. É, portanto, um possível indicador de inflamação quando concentrações de citocinas pró-inflamatórias são encontradas em indivíduos deprimidos.^{91; 93} Para além disso, se tanto os níveis de triptofano como de 5-HT diminuírem, a produção de melatonina ficará comprometida, pois esta deriva dos anteriores. Deste modo, tanto os sintomas depressivos como insónias serão desencadeados.

O IFN- α , revelou diminuir os níveis de cortisol durante o dia e aumentar os seus níveis durante a noite, o que poderá estar relacionado tanto com as alterações do sono como com os sintomas depressivos. Uma administração crónica de IFN- α demonstrou aumentar o número de despertares após o início do sono, diminuir a sua eficiência e reduzir o SWS – alterações comumente verificadas na depressão.⁹⁴ Embora estados infecciosos e determinados tipos de

depressão possam ser mais associados à hipersônia, as alterações no sono provocadas pela exposição crônica ao IFN- α revelaram ser consistentes com a insônia.⁹⁴

4.1.2. Hipótese da hiperativação do eixo HPA

Um outro potencial mecanismo é a disfunção da interação hipotálamo-pituitária-adrenal, que apresenta um papel preponderante tanto na depressão como no sono. Como já mencionado previamente, no funcionamento normal do eixo, e em resposta ao *stress* (seja fisiológico ou psicológico), a cascata hormonal começa com a secreção da CRH do hipotálamo, que estimula a hipófise anterior a secretar a ACTH, que estimula as glândulas adrenais a libertar cortisol, apresentando este uma variedade de respostas no sistema nervoso simpático. Posteriormente, quando a exposição ao agente desencadeador de *stress* cessa, a resposta é terminada por *feedback* negativo (Figura 5). Além deste papel do cortisol, este ainda apresenta um padrão circadiano, controlado pelo NSQ.

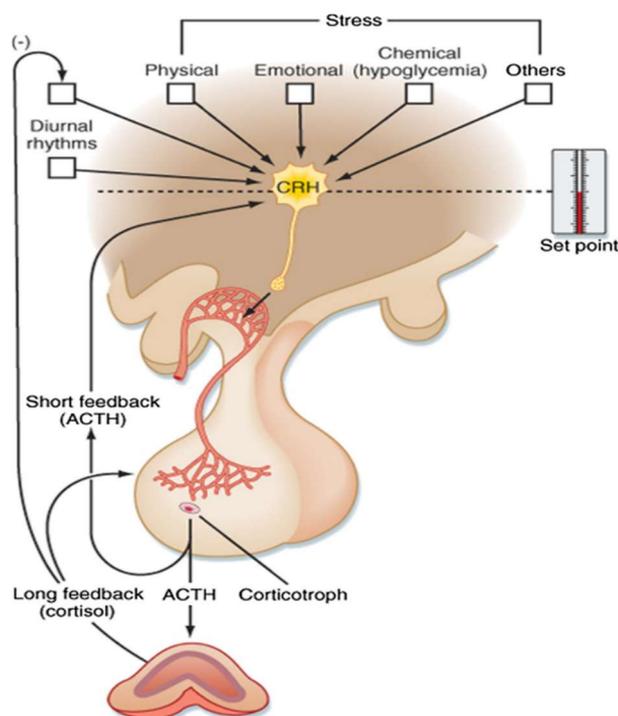


Figura 5. Eixo HPA, agentes de stress ativadores do eixo e regulação por feedback negativo. Adaptado de¹⁴⁵

Em estudos nos quais a CRH foi injetada em animais, foi observado que esta induziu distúrbios do sono, inibição física, comportamentos depressivos e ansiedade, o que é justificado por uma indução da atividade do eixo HPA por parte de citocinas. Estas citocinas aumentam a expressão do mRNA da CRH, e conseqüentemente da própria hormona. Além disso, as citocinas inibem o normal funcionamento do *feedback* negativo do eixo HPA, através da indução de resistência em recetores corticóides do hipotálamo e hipófise.⁹³ Deste modo, o hiper-cortisolismo é comum em indivíduos com depressão, mas casos de hipocortisolismo

também são observados, podendo estar relacionado com uma fadiga do eixo, como resposta a episódios depressivos recorrentes.⁹⁵

Num estudo realizado por Massar *et al.*, foi monitorizado o sono de 59 participantes (homens adultos) através de actigrafia (um exame não invasivo, com um dispositivo usado no pulso, que monitoriza a atividade e repouso ao longo de dias/semanas), seguida de exposição a um agente de stress. Os níveis de cortisol na saliva foram obtidos antes e depois da exposição ao stress. Observou-se que os participantes que apresentaram piores hábitos de sono/sonos menos eficientes mostraram reatividades do cortisol exageradas perante o stress induzido. Daqui conclui-se que um sono insuficiente afeta negativamente a resposta do organismo perante stress, passível de ser medido pela reatividade e capacidade de recuperação do cortisol.⁹⁶

A exposição crónica a níveis aumentados de cortisol pode induzir alterações na neuroplasticidade do hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal. Mudanças na neuroplasticidades destas regiões cerebrais afetam a expressão, regulação, reatividade e recuperação emocional.⁹⁷

Um índice que é visto como potencial biomarcador de depressão/sensibilidade ao stress é o *cortisol awakening response* (CAR), um aumento súbito dos níveis de cortisol induzidos pelo despertar matinal, cujo pico é atingido cerca de 30 a 45 minutos após acordar.⁹⁸ Em estudos que comparam participantes não deprimidos com deprimidos, os participantes deprimidos têm revelado aumentos mais acentuados nos valores de CAR e níveis de cortisol no decorrer do dia mais elevados.^{99; 100} No entanto, há variabilidade no CAR, que pode ser traduzida por fatores sociais e individuais, como género, stress antecipatório e a qualidade do sono. Por exemplo, qualidade e quantidade reduzidas de sono estão associadas a CAR elevado, pois o despertar torna-se um momento de frustração.¹⁰¹

4.1.3. Hipótese genética

Tanto a depressão como a insónia apresentam uma componente hereditária.^{102; 103} A ritmicidade circadiana é regulada pelos genes relógio – como o *Clock* (*circadian locomotor output cycles kaput*), *Bmal1* (*brain-and-muscle arnt-like protein 1*), *Per1*, *Per2*, *Per3* (*period*), *Cry1*, *Cry2* (*cryptochrome*) e *Tim* (*timeless*).^{104; 105} Estes genes estão presentes em todo o organismo, e geram ritmos de aproximadamente 24 horas. Interagem entre si, apresentando uma ativação sucessiva de genes sob a forma de um ciclo, tendo por base um mecanismo de *feedback* autorregulador.¹⁰⁶ Alguns destes genes relógio estão implicados tanto na depressão como em distúrbios do sono, dado que estes controlam diversos processos, que vão desde a regulação

do sono até à regulação de NT monoaminérgicos.¹⁰⁷ Na Tabela 2 são apresentados alguns exemplos de alterações nos genes relógio e o respetivo efeito, com base em estudos:

Tabela 2. Exemplos de alterações nos genes relógio e respetivos efeitos

Alteração	Efeito
2 variações do gene <i>Per3</i> (P415A e H417R) ¹⁰⁸	Síndrome FASP (<i>Familial Advanced Sleep Phase</i>) e sintomas depressivos.
Polimorfismo rs11932595 no gene <i>Clock</i> ¹⁰⁹	Associado a autorrelatos de uma menor qualidade do sono em pessoas jovens (18-23 anos), podendo impactar a cognição, memória, atenção e induzir sintomas depressivos.
2 mutações no gene <i>Per3</i> (polimorfismo de nucleótido único (SNP) e alelo VNTR (<i>variable number tandem repeat</i>)) ¹¹⁰	Associadas a fenótipos comportamentais (como a síndrome da fase avançada do sono (ASPS) ou síndrome da fase retardada do sono (DSPS)), distúrbios do sono e do humor, em pessoas jovens (18-38 anos).
4 SNPs do gene <i>Cry2</i> (rs10838524, rs7121611, rs7945565, rs1401419) ¹¹¹	Associados a quadros de distímia (episódio depressivo que se prolonga por dois ou mais anos e frequentemente evolui para depressão major).
Bloqueio (block1) do gene <i>Per2</i> ¹¹²	Proteção contra a depressão.
Mutação no gene <i>Cry1</i> (deleção do exão 11, que conduz a uma maior interação com os fatores de transcrição) ¹¹³	DSPD hereditário, associado a um prolongamento dos ritmos circadianos moleculares nas células.
SNP no gene <i>Clock</i> (3117G → 3117T e 3125A → 3125G) ¹¹⁴	Fases de um bom sono alternadas com insónias totais. Sintomas depressivos.
SNP no gene <i>Clock</i> (rs12649507) ¹¹⁵	Pode provocar depressão, na medida em que torna os indivíduos saudáveis mais suscetíveis a uma má qualidade do sono.

Um outro polimorfismo genético que tem sido alvo de vários estudos é o 5-HTTLPR, no gene SLC6A4 (gene do transportador de 5-HT). As variações em 5-HTTLPR e a sua relação com fatores ambientais, estão associados à resiliência emocional, ou seja, a capacidade de um indivíduo em conseguir lidar e recuperar do *stress*.¹¹⁶ Embora a relação seja complexa e não completamente determinada pela genética, a variante alélica S (que está associada a uma menor expressão do transportador de serotonina relativamente à variação alélica L) tem sido relacionada, em vários estudos, com um maior risco de desenvolvimento de quadros depressivos.¹¹⁷

Uma outra relação já revelada é com o GABA. Doentes com depressão *major* podem apresentar níveis diminuídos deste NT. Paralelamente, os níveis reduzidos de GABA também estão associados à insónia, visto que a transmissão GABAérgica é importante para reduzir a

atividade neuronal e promover o relaxamento. Num estudo realizado em murganhos, a ausência da função do gene *Per2* leva a alterações na expressão do transportador de glutamato *Eaat1*, com conseqüente redução do *reuptake* de glutamato. O *Per2* apresenta um papel na regulação glutamatérgica, GABAérgica e dopaminérgica.^{118; 119; 120}

Um polimorfismo (variante rs4290270) localizada no exão 9 do gene da triptofano hidroxilase-2 (TPH-2), enzima responsável pela síntese de 5-HT, está associado à depressão *major* com sintomatologia de despertar matinal precoce.¹²¹

4.1.4. Mudanças na arquitetura do sono

4.1.4.1. Reduções no SWS

O SWS, gerado no córtex e modulado pelo tálamo, é marcado no início do sono, e vai diminuindo ao longo da noite. Indivíduos adultos com depressão e insônia exibem reduções significativas na geração de ondas do SWS¹²², associado ao aumento de ansiedade e sintomas depressivos na manhã seguinte. É sugerido que esta diminuição nas ondas lentas possa estar associada a um déficit no desenvolvimento da pressão homeostática durante a vigília.¹²³

4.1.4.2. Atividade reduzida dos *sleep spindles*

Num estudo realizado por Hamann *et al.*, em 52 adolescentes (com uma média de 12 anos de idade), com o objetivo de examinar a relação sintomas depressivos-medidas do sono, através de EEG, actigrafia, autorrelatos do sono e medição contínua dos sintomas depressivos, observou-se que uma menor atividade de *sleep spindles* (nas regiões temporal, occipital e parietal) estava associada a mais sintomas depressivos. Autorrelatos de uma má qualidade de sono estavam também associados a esta redução nos *sleep spindles*.¹²⁴

Dado que os *sleep spindles* estão fortemente ligados à neuroplasticidade, a redução na sua atividade está diretamente associada a esta função cerebral. Uma redução nos *sleep spindles* em pessoas com risco de desenvolver depressão devido ao *background* familiar (genético), constitui um fator de vulnerabilidade. Indivíduos diagnosticados com depressão mostram níveis ainda mais reduzidos de *sleep spindles*, sugerindo que o aparecimento dos sintomas depressivos possa estar associado à reduzida neuroplasticidade. Assim, a redução destas ondas cerebrais pode ser encarada como um possível mecanismo compensatório para limitar o fluxo de informação (como pensamentos emocionalmente prejudiciais) das áreas límbicas para o córtex.¹²⁵

A atividade dos *sleep spindles* apresenta carga genética. Uma predisposição genética para uma menor atividade dos *spindles* pode resultar numa maior sensibilidade ao *stress*, que resulta num sono de reduzida qualidade e num aumento de sintomas depressivos.¹²⁶

4.1.4.3. Mudanças no sono REM

A transição do sono NREM para o sono REM é acompanhada por um decréscimo nos níveis de monoaminas, um aumento da atividade GABAérgica, glicinérgica (responsáveis, por exemplo, pela atonia muscular característica do sono REM e pela dessincronização no ritmo no eletroencefalograma do córtex), consequente aumento do tónus colinérgico, sugerido como responsável pela indução e manutenção do sono REM^{127; 128} e ativação das vias da amígdala e hipocampo (envolvidas na regulação de emoções)²⁶. A dessincronização cortical no sono REM assemelha-se aos padrões observados durante a vigília e estados de alerta, e está associada ao aumento da atividade cerebral, onde várias zonas do córtex estão envolvidas no processamento de informações e memórias.

Alterações na transmissão noradrenérgica, serotoninérgica, histaminérgica ou colinérgica podem contribuir para a fragmentação do sono REM e redução na sua latência (com algum grau de hereditariedade). Uma diminuição da atividade das monoaminas ou aumento da atividade colinérgica pode induzir um sono REM mais longo e intenso.¹²⁹ Uma fragmentação do sono, com aumento do número de despertares em doentes com insónia, está relacionada com o surgimento de hiperexcitação.¹³⁰

Uma supressão no sono REM é notória após o início da terapêutica com a maioria dos antidepressivos, como inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRIs) ou inibidores seletivos da recaptção de NE, como a maprotilina.¹²⁹

O sono é responsável por reduzir a atividade da amígdala em resposta às experiências emocionais ocorridas durante o período de vigília, reduzindo a reatividade comportamental perante tais estímulos. O processamento e integração destas experiências emocionais, pode resultar numa maior regulação emocional. Estes benefícios são proporcionais à extensão da diminuição dos níveis adrenérgicos centrais durante o sono REM.²⁶

4.1.5. A predominância nas mulheres

As mulheres apresentam uma maior probabilidade de sofrer depressão e distúrbios do sono comparativamente aos homens, sendo este um risco que aumenta no início da puberdade.^{71;}

^{125; 131}

Até à puberdade, ambos os géneros têm a mesma probabilidade de desenvolvimento de depressão. Daí em diante, as mulheres apresentam uma maior probabilidade relativa aos homens, até aos 65 anos, onde ambos os géneros voltam a ter a mesma prevalência e uma menor propensão de desenvolvimento desta patologia.¹³²

As flutuações nas hormonas sexuais femininas (Figura 6) podem afetar o sistema neuroendócrino, a neurotransmissão e o ritmo circadiano. As mulheres sofrem formas específicas de síndromes relacionadas com a depressão, nomeadamente a perturbação disfórica pré-menstrual, depressão pós-parto e depressão pós-menopausa, todas elas associadas a mudanças nas hormonas sexuais femininas.^{40; 132} Contudo, os mecanismos envolvidos permanecem pouco claros.

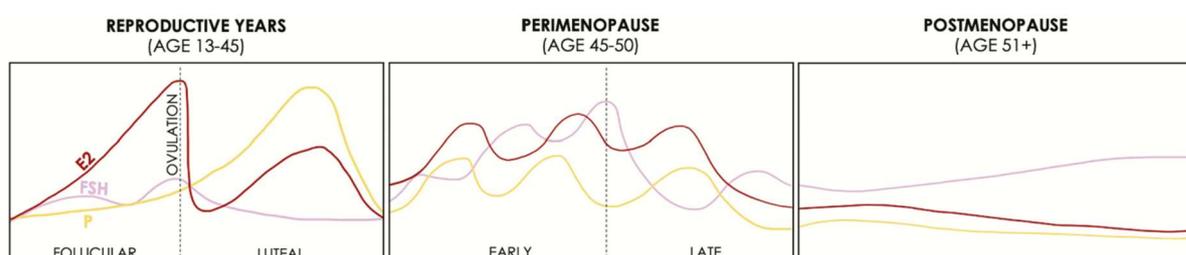


Figura 6. Níveis hormonais durante os anos reprodutivos, período pré-menopausa e pós-menopausa. E2 – estradiol; FSH – hormona folículo-estimulante; P – progesterona. Adaptado de¹³⁵

As diferenças entre homens e mulheres no processamento e resposta às emoções podem, por um lado, ser explicadas à luz das flutuações das hormonas sexuais femininas. Estas diferenças são minimizadas em períodos em que os níveis de estrogénio aumentam nas mulheres. Em mulheres saudáveis, estas alterações são encaradas como normais alterações no humor, que acompanham as flutuações hormonais. No entanto, em mulheres vulneráveis, tais alterações podem contribuir para o aumento do risco de depressão. Assim, a redução da concentração de estrogénio está associada a um aumento do risco de depressão.¹³³

O estradiol (um dos tipos de estrogénio endógeno) entra na regulação da síntese, metabolismo, concentração de recetores e o transporte de NT, como a 5-HT, NE e DA. Encontra-se também associado à regulação da neuroplasticidade (o BDNF diminui com a redução dos níveis de estradiol), modula o eixo HPA (modulando a ACTH e o cortisol através da ação na CRH) e ainda modula a atividade do sistema inflamatório, inibindo-a.¹³⁴

Nos homens, a nível cerebral, a testosterona é convertida em estradiol pela CYP19 (aromatase). Como a testosterona não apresenta um ciclo com flutuações como o estrogénio apresenta nas mulheres, tal confere um certo grau de proteção aos homens, pois apresentam

atividade constante de estrogénio no cérebro. No entanto, outras características podem estar por detrás da menor prevalência de depressão nos homens, tais como diferenças de desenvolvimento nos circuitos cerebrais, principalmente no hipotálamo.¹³²

O sexo feminino é também um fator de risco para distúrbios do sono. Mulheres jovens são duas vezes mais suscetíveis de apresentar um sono de má qualidade, em comparação com os homens. Durante as diferentes fases do ciclo menstrual, nas quais ocorrem flutuações hormonais, podem ocorrer algumas alterações fisiológicas no sono. Contudo, as queixas de sono tornam-se mais exacerbadas em alturas como a pré-menopausa, menopausa, gravidez e perturbação disfórica pré-menstrual.¹³¹

Alguns estudos mostram que na fase lútea do ciclo menstrual ocorre um começo precoce do sono REM com reduzida duração e um SWS aumentado. No entanto, outros estudos não revelam tais diferenças.¹³⁵

A velocidade da variação, mais do que a variação nos níveis hormonais absolutos, pode alterar o sono, o que é comprovado pela associação da diminuição dos níveis de estradiol e progesterona na fase lútea tardia com a redução do SWS. Com o aumento da progesterona no início da fase lútea corre um aumento da atividade dos *sleep spindles* (fase N2), comparativamente à fase folicular, o que persiste até à pré-menopausa. Ainda existem dúvidas de quais os mecanismos subjacentes, mas existe a possibilidade de ser através da atividade da progesterona, que modula os recetores GABA_A de modo a aumentar os *sleep spindles*.¹³⁵

Estudos em mulheres em pré-menopausa mostram que o decréscimo nos níveis de estradiol/aumento dos níveis da hormona folículo-estimulante (FSH) estão relacionados a um aumento do número de despertares, sono de menor qualidade e insónia. Mulheres na menopausa apresentam níveis de melatonina reduzidos e uma menor duração na sua secreção, o que sugere que a libertação de melatonina pode ser suprimida pela privação das hormonas sexuais e/ou pelo avanço da idade, podendo acarretar problemas em iniciar ou manter o sono.^{135; 136}

A diferença na prevalência também se deve ao facto de que os homens procuram menos ajuda do que as mulheres, pois tendem a desvalorizar a importância da procura de serviços de saúde mental, mas também devido às expectativas da sociedade e ao estigma ainda enraizado nesta. O não enquadramento nestes estereótipos masculinos pode resultar numa internalização das opiniões discriminatórias de terceiros. Por outro lado, os homens costumam apresentar formas distintas de lidar com as emoções quando comparados com as mulheres. Outro obstáculo é o facto de por vezes os sintomas que os homens relatam não serem compatíveis

com os presentes no DSM-5, podendo estes evidenciar consumo de álcool, irritabilidade ou comportamentos agressivos, mascarando assim outros sintomas e tornando o diagnóstico mais complexo.¹³⁷

4.2. Domínio psicológico

Quando uma pessoa sofre de insónia, permanece bastante tempo num local propício a pensamentos altamente intrusivos e repetitivos (como no quarto, silencioso e escuro), devido à falta de estímulos.¹³⁸ Este tempo passado acordado na cama pode levar a concepções negativas e preocupações sobre as consequências da própria insónia, sendo este um quadro que, com o tempo, progride para estados mais ansiosos e com episódios depressivos. Outros sentimentos comuns são o medo, tristeza e fúria.

O facto de as pessoas com insónia passarem muito tempo acordadas na cama está também associado a um aumento de ideação suicida em indivíduos vulneráveis, devido ao aumento de sentimentos de desânimo, angústia, solidão e comportamento impulsivo. Esta perspetiva é apoiada pela evidência de que há uma predominância nas tentativas de suicídio/suicídios cometidos durante o período da noite. Passar várias noites acordado pode resultar numa redução da atividade do lobo frontal, associado a uma diminuta capacidade de resolução de problemas e um aumento do comportamento impulsivo.¹³⁹

O humor positivo em indivíduos jovens (18-30 anos) é menor durante a noite, o que acaba por ser intensificado pela privação de sono.¹⁴⁰

A preocupação e a ruminação mental acarretam consequências como a interferência no processamento emocional, regulação do medo, capacidade de adaptação, em solucionar problemas, e ainda reduz a motivação e energia.¹⁴¹

Um dos sintomas depressivos que ocorre predominantemente nas mulheres é a ruminação mental. A fisiologia do sono em doentes com depressão varia consoante o género. Por exemplo, na mulher com depressão, o sono costuma ser caracterizado por momentos de atividade de frequência rápida (hiperexcitação cortical, como o ato de reviver mentalmente pensamentos negativos), relacionada com a severidade da sintomatologia depressiva.¹²³ É por isso que esta ruminação mental está robustamente implicada com a etiologia da depressão em mulheres.

4.3. Domínio social

Um sono de má qualidade pode levar à alteração de comportamentos, reduzindo a vivência de interações/eventos sociais positivos, e por outro lado, as más experiências sociais podem

conduzir a distúrbios do sono. Neste domínio podem estar incluídos, por exemplo, o isolamento social, desmotivação e *stress* familiar. Indivíduos com insónia podem desleixar-se em atividades diárias importantes ou não ter motivação/energia para interações sociais, por priorizarem o sono durante o dia. Estes indivíduos sentem muito cansaço/sonolência diurna, irritabilidade, tristeza, falta de produtividade, menor energia para tarefas cognitivas ou complexas, como pensamento abstrato, planeamento, criatividade, entre outros. Num estudo realizado para avaliar a associação entre o sono e o desempenho escolar, concluiu-se que um sono insuficiente ou de má qualidade na adolescência prejudica o córtex pré-frontal e assim leva a um declínio na capacidade de aprendizagem e desempenho escolar, podendo resultar em desânimo e revolta.¹⁴² A relação reversa é também possível de acontecer, na qual o isolamento social desencadeia ruminação mental, podendo levar a quadros de insónia e depressão.

A qualidade das interações sociais é também afetada devido à diminuta expressão das emoções, capacidade de tomada de decisão e inibição comportamental. Como já mencionado anteriormente neste trabalho, quando um indivíduo é sujeito a privação de sono, ocorre uma amplificação na reatividade da amígdala perante situações com carga emocional negativa, havendo uma maior dificuldade em discernir expressões faciais, reconhecer a emoção como problemática, escolher uma abordagem adequada na regulação emocional e saber usá-la de forma eficaz. Esta desregulação emocional pode levar a uma rejeição por parte de terceiros, levando ao exacerbamento de sentimentos de rejeição, solidão, desânimo e baixa autoestima, promovendo quadros depressivos associados aos problemas de sono.¹⁴³

Num sono de melhor qualidade há lugar para uma melhor regulação emocional, que por sua vez leva a melhores interações pessoais. Estas levam a uma melhoria na regulação emocional, havendo menos distúrbios do sono.

5. ABORDAGEM FARMACÊUTICA

O compromisso farmacêutico é a saúde e o bem-estar da população. Os farmacêuticos comunitários, sendo profissionais de saúde de primeira linha, desempenham um papel crucial na identificação de utentes em risco, tanto de problemas de sono, como de problemas psiquiátricos. Com esta proximidade ao utente, estes profissionais de saúde podem fornecer orientações sobre a prevenção e intervenções não farmacológicas e farmacológicas.

É fulcral a necessidade de uma articulação multidisciplinar, que permita um tratamento mais centrado no utente, e por outro lado, a proximidade que permite ter a capacidade de

prestação de um aconselhamento para uma melhor gestão da doença, garantindo a adesão à terapêutica e otimização dos resultados.

No que diz respeito à depressão, o farmacêutico tem o papel de contribuir na melhoria da qualidade de vida do doente, quer na deteção precoce de problemas mentais, quer na garantia do uso responsável e seguro dos medicamentos, contribuindo para uma melhor literacia em saúde mental. O farmacêutico deve avaliar a prescrição, o perfil farmacoterapêutico do utente (com o intuito de identificar possíveis interações com medicamentos ou doenças pré-existentes), indicar como o utente deve realizar o uso correto da medicação e os possíveis efeitos secundários. As condições existentes na farmácia comunitária, como a falta de privacidade e o pouco tempo de atendimento, acabam por dificultar o papel do farmacêutico na ajuda adequada ao utente.

Embora perturbações ocasionais do sono sejam normais, um problema de sono persistente pode ser um sinal de uma doença subjacente. Uma sensação de fadiga excessiva, problemas de concentração ou alterações de humor podem ser indicadores de problemas que vão para além das ditas perturbações ocasionais. Por isso, é de extrema importância que o farmacêutico esteja alerta e questione o utente, de modo a poder aproximar-se do verdadeiro problema.

Numa primeira abordagem ao utente, é importante perceber a duração dos sintomas. Situações em que a sintomatologia dure apenas alguns dias podem ser solucionadas com a implementação de uma boa higiene de sono. Esta engloba ter uma hora fixa de acordar e deitar todos os dias da semana, não exagerar nas sestas, diminuir as luzes no final do dia, não utilizar eletrónicos 30 a 60 minutos antes de deitar, praticar exercício físico regularmente, não fumar, reduzir o consumo de álcool, não jantar tarde, tentar manter uma temperatura adequada no quarto (cerca de 18°C), diminuir a exposição a ruídos, entre outros.⁵³ Além disso, existe ainda a possibilidade de tentar melhorar o sono com a ajuda de suplementação alimentar ou MNSRM.

Em situações mais prolongadas, nas quais as abordagens anteriormente mencionadas não surtiram efeitos, pode revelar-se necessário encaminhar o utente para o médico.

A abordagem do farmacêutico deve ser feita com empatia, compaixão e sensibilidade face às emoções, vulnerabilidades e dificuldades sentidas pelos utentes. Ao ganhar a confiança destes, consegue encorajá-los a abrirem-se e partilharem as suas preocupações. Com esta relação de confiança, o farmacêutico consegue encorajar os utentes a procurar a ajuda necessária.

A implementação de programas educacionais e campanhas de sensibilização para ambos os problemas, direcionado para utentes e farmacêuticos, apresenta um papel essencial, ajudando na prevenção e fomentação de uma cultura de tomada de decisões informada e utilização responsável de medicamentos.

6. CONCLUSÃO

Existe um entendimento crescente sobre a importância de uma boa noite de sono para a saúde mental. Perturbações do sono são uma componente de diagnóstico e um fator de risco para muitas perturbações psiquiátricas, como a depressão. Nesta monografia, e de acordo com os vários estudos avaliados no decorrer da sua realização, foi evidenciado que distúrbios do sono atuam como catalisadores para uma predisposição, desencadeamento e perpetuação de uma disfunção emocional, e que a relação contrária, na qual ocorre influência da desregulação emocional no sono, é também de grande importância nesta relação bidirecional.

Existe uma relação complexa entre os vários sistemas do organismo, e a desregulação de um deles (como o inflamatório ou endócrino) acarreta consequências para os restantes, predispondo o organismo para o desenvolvimento de doenças, como doenças psiquiátricas ou do sono.

Existem diversos pontos conectores entre estes dois problemas que se traduzem em diferentes hipóteses para a explicação da comorbilidade com ambos, abrangendo os domínios biológico, psicológico e social. Através das várias hipóteses relatadas neste trabalho posso concluir que estas abordam possíveis novos alvos terapêuticos, que devem ser sujeitos a mais estudos, pois podem vir a colmatar atuais falhas na gestão e terapêutica destes distúrbios.

Embora ainda não exista uma estratégia universalmente eficaz, existe uma variedade de processos – tanto farmacológicos como cognitivo-comportamentais – que podem ser usados para melhorar a gestão destas condições.

É crucial reconhecer que, embora a pesquisa relativa a esta relação bidirecional tenha evoluído, existem ainda lacunas. A investigação deve também ser realizada com o objetivo de determinar se a identificação e tratamento precoce de um destes problemas pode prevenir o posterior surgimento do outro.

BIBLIOGRAFIA

1. RIEMANN, Dieter *et al.* - Sleep, insomnia, and depression. **Neuropsychopharmacology**. ISSN 1740634X. 45:1 (2020) 74–89. doi: 10.1038/s41386-019-0411-y.
2. ALROUSAN, Ghalya *et al.* - Early Life Sleep Deprivation and Brain Development: Insights From Human and Animal Studies. **Frontiers in Neuroscience**. ISSN 1662453X. 16:2022). doi: 10.3389/fnins.2022.833786.
3. YANG, Deng Fa *et al.* - Acute sleep deprivation exacerbates systemic inflammation and psychiatry disorders through gut microbiota dysbiosis and disruption of circadian rhythms. **Microbiological Research**. ISSN 09445013. 268:2023). doi: 10.1016/j.micres.2022.127292.
4. **Depression Rates by Country 2023** - atual. 2023. Disponível em: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/depression-rates-by-country>
5. **Quase metade dos adultos com mais de 25 anos dorme menos de seis horas por dia** - Disponível em: https://www.sppneumologia.pt/uploads/subcanais_conteudos_ficheiros/ci_dia-mundial-do-sono-2019.pdf
6. AMINOFF, Michael J.; BOLLER, François; SWAAB, Dick F. - Handbook of Clinical Neurology. Em **Handbook of Clinical Neurology** Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21056174/> v. 98. p. vii.
7. WATSON, Nathaniel F. *et al.* - Recommended amount of sleep for a healthy adult: A joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. Em **Journal of Clinical Sleep Medicine** [S.l.] : American Academy of Sleep Medicine, 2015 Disponível em: <https://jcsm.aasm.org/doi/10.5664/jcsm.4758>
8. PARUTHI, Shalini *et al.* - Recommended amount of sleep for pediatric populations: A consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine. **Journal of Clinical Sleep Medicine**. ISSN 15509397. 12:6 (2016) 785–786. doi: 10.5664/jcsm.5866.
9. VYAS, Nilong; SUNI, Eric - **How Much Sleep Do Babies and Kids Need?**, atual. 14 ago. 2023. Disponível em: <https://www.sleepfoundation.org/children-and-sleep/how-much-sleep-do-kids-need>
10. DIJK, Derk-Jan; LAZAR, Alpar S. - **The Regulation of Human Sleep and Wakefulness** [S.l.] : Oxford University Press, 2012 Disponível em: <https://academic.oup.com/edited-volume/28074/chapter-abstract/212080527?redirectedFrom=fulltext>

11. **Brain Basics: Understanding Sleep** - Disponível em: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/public-education/brain-basics/brain-basics-understanding-sleep>
12. SCHARF, Matthew T. *et al.* - The energy hypothesis of sleep revisited. **Progress in Neurobiology**. ISSN 03010082. 86:3 (2008) 264–280. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.08.003.
13. BELLESI, Michele *et al.* - Sleep and Wake Affect Glycogen Content and Turnover at Perisynaptic Astrocytic Processes. **Frontiers in Cellular Neuroscience**. ISSN 1662-5102. 12:308 (2018). doi: 10.3389/fncel.2018.00308.
14. VYAZOVSKIY, Vladyslav V.; HARRIS, Kenneth D. - Sleep and the single neuron: The role of global slow oscillations in individual cell rest. **Nature Reviews Neuroscience**. ISSN 1471003X. 14:6 (2013) 443–451. doi: 10.1038/nrn3494.
15. CHENNAOUI, Mounir *et al.* - How does sleep help recovery from exercise-induced muscle injuries? **Journal of Science and Medicine in Sport**. ISSN 14402440. 24:10 (2021) 982–987. doi: 10.1016/j.jsams.2021.05.007.
16. CAUTER, Eve VAN *et al.* - **The Impact of Sleep Deprivation on Hormones and Metabolism**, atual. 2005. Disponível em: <https://www.medscape.org/viewarticle/502825>
17. IRWIN, Michael R. - Why sleep is important for health: A psychoneuroimmunology perspective. **Annual Review of Psychology**. ISSN 15452085. 66:2015) 143–172. doi: 10.1146/annurev-psych-010213-115205.
18. **Polissonografia** - Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/exames-e-tratamentos/polissonografia/>
19. PATEL, Aakash K. *et al.* - **Physiology, Sleep Stages** Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>
20. VYAS, Nilong; SUNI, Eric - **Stages of Sleep**, atual. 8 ago. 2023.
21. INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON SLEEP MEDICINE AND RESEARCH; HARVEY, R. Colten; BRUCE, M. Altevogt - **Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem**. Washington, D.C. : National Academies Press, 2006 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19956/#a2000f7efddd00048> ISBN 978-0-309-10111-0.
22. SICLARI, Francesca; TONONI, Giulio - Sleep and Dreaming. Em **The Neurology of Consciousness**. [S.l.]: Elsevier, 2016 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128009482000078> p. 107–128.

23. SCHÖNAUER, Monika; PÖHLCHEN, Dorothee - Sleep spindles. **Current Biology**. ISSN 09609822. 28:19 (2018) R1129–R1130. doi: 10.1016/j.cub.2018.07.035.
24. AHMAD, Abdullah Shafique *et al.* - Role of the L-PGDS-PGD-DPI receptor axis in sleep regulation and neurologic outcomes. **Sleep**. ISSN 15509109. 42:6 (2019). doi: 10.1093/sleep/zsz073.
25. FERRI, Raffaele *et al.* - The effects of experimental sleep fragmentation on cognitive processing. **Sleep Medicine**. ISSN 13899457. 11:4 (2010) 378–385. doi: 10.1016/j.sleep.2010.01.006.
26. VAN DER HELM, Els *et al.* - REM Sleep Depotentiate Amygdala Activity to Previous Emotional Experiences. **Current Biology**. ISSN 09609822. 21:23 (2011) 2029–2032. doi: 10.1016/j.cub.2011.10.052.
27. BORBÉLY, Alexander A. *et al.* - The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. **Journal of Sleep Research**. ISSN 09621105. 25:2 (2016) 131–143. doi: 10.1111/jsr.12371.
28. LABARBERA, Vincent A.; SHARKEY, Katherine M. - **Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders - Chapter 2: Review of Protocols and Terminology to Enhance Understanding of Circadian-Based Literature**. Cham : Springer International Publishing, 2020 Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-43803-6> ISBN 978-3-030-43802-9.
29. NADERI, Fatemeh *et al.* - Involvement of cortisol and sirtuin1 during the response to stress of hypothalamic circadian system and food intake-related peptides in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. **Chronobiology International**. ISSN 0742-0528. 2018) 1–20. doi: 10.1080/07420528.2018.1461110.
30. STEELE, Tyler A. *et al.* - Circadian Rhythm Sleep–Wake Disorders: a Contemporary Review of Neurobiology, Treatment, and Dysregulation in Neurodegenerative Disease. **Neurotherapeutics**. ISSN 1933-7213. 18:1 (2021) 53–74. doi: 10.1007/s13311-021-01031-8.
31. PORKKA-HEISKANEN, Tarja - Sleep homeostasis. **Current Opinion in Neurobiology**. ISSN 09594388. 23:5 (2013) 799–805. doi: 10.1016/j.conb.2013.02.010.
32. REICHERT, Carolin Franziska; DEBOER, Tom; LANDOLT, Hans-Peter - Adenosine, caffeine, and sleep–wake regulation: state of the science and perspectives. **Journal of Sleep Research**. ISSN 0962-1105. 31:4 (2022). doi: 10.1111/jsr.13597.

33. INGIOSI, Ashley M. *et al.* - A Role for Astroglial Calcium in Mammalian Sleep and Sleep Regulation. **Current Biology**. ISSN 09609822. 30:22 (2020) 4373-4383.e7. doi: 10.1016/j.cub.2020.08.052.
34. PORKKA-HEISKANEN, Tarja *et al.* - Adenosine: A Mediator of the Sleep-Inducing Effects of Prolonged Wakefulness. **Science**. ISSN 0036-8075. 276:5316 (1997) 1265–1268. doi: 10.1126/science.276.5316.1265.
35. SCHWARTZ, Jonathan; ROTH, Thomas - Neurophysiology of Sleep and Wakefulness: Basic Science and Clinical Implications. **Current Neuropharmacology**. ISSN 1570159X. 6:4 (2008) 367–378. doi: 10.2174/157015908787386050.
36. CHEN, Quanhui *et al.* - The Hypocretin/Orexin System: An Increasingly Important Role in Neuropsychiatry. **Medicinal Research Reviews**. ISSN 01986325. 35:1 (2015) 152–197. doi: 10.1002/med.21326.
37. SALIN-PASCUAL, Rafael *et al.* - Hypothalamic Regulation of Sleep. **Neuropsychopharmacology**. ISSN 0893133X. 25:5 (2001) S21–S27. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00318-9.
38. NOLLET, Mathieu; WISDEN, William; FRANKS, Nicholas P. - Sleep deprivation and stress: a reciprocal relationship. **Interface Focus**. ISSN 2042-8898. 10:3 (2020) 20190092. doi: 10.1098/rsfs.2019.0092.
39. 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**. ISSN 2352250X. 34:2020) 112–116. doi: 10.1016/j.copsyc.2019.12.002.
40. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition**. 5. ed. [S.l.] : American Psychiatric Association, 2013. ISBN 0-89042-555-8.
41. KRAUSE, Adam J. *et al.* - The sleep-deprived human brain. **Nature Reviews Neuroscience**. ISSN 1471-003X. 18:7 (2017) 404–418. doi: 10.1038/nrn.2017.55.
42. SIMON, Eti BEN *et al.* - Sleep Loss and the Socio-Emotional Brain. **Trends in Cognitive Sciences**. ISSN 13646613. 24:6 (2020) 435–450. doi: 10.1016/j.tics.2020.02.003.
43. GOLD, Philip W.; KADRIU, Bashkim - A Major Role for the Lateral Habenula in Depressive Illness: Physiologic and Molecular Mechanisms. **Frontiers in Psychiatry**. ISSN 1664-0640. 10:2019). doi: 10.3389/fpsyt.2019.00320.

44. YOO, Seung-Schik *et al.* - The human emotional brain without sleep - a prefrontal amygdala disconnect. **Current Biology**. ISSN 09609822. 17:20 (2007) R877–R878. doi: 10.1016/j.cub.2007.08.007.
45. KILLGORE, William D. S. *et al.* - Sleep deprivation impairs recognition of specific emotions. **Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms**. ISSN 24519944. 3:2017) 10–16. doi: 10.1016/j.nbscr.2017.01.001.
46. LO, June C. *et al.* - Sleep deprivation increases formation of false memory. **Journal of Sleep Research**. ISSN 0962-1105. 25:6 (2016) 673–682. doi: 10.1111/jsr.12436.
47. BISHIR, Muhammed *et al.* - Sleep Deprivation and Neurological Disorders. **BioMed Research International**. ISSN 2314-6141. 2020:2020) 1–19. doi: 10.1155/2020/5764017.
48. MCEWEN, Bruce S.; KARATSOREOS, Iliia N. - Sleep Deprivation and Circadian Disruption. **Sleep Medicine Clinics**. ISSN 1556407X. 10:1 (2015) 1–10. doi: 10.1016/j.jsmc.2014.11.007.
49. KNUTSON, Kristen L. - Sociodemographic and cultural determinants of sleep deficiency: Implications for cardiometabolic disease risk. **Social Science & Medicine**. ISSN 02779536. 79:2013) 7–15. doi: 10.1016/j.socscimed.2012.05.002.
50. ALROUSAN, Ghalya *et al.* - Early Life Sleep Deprivation and Brain Development: Insights From Human and Animal Studies. **Frontiers in Neuroscience**. ISSN 1662-453X. 16:2022). doi: 10.3389/fnins.2022.833786.
51. SINDI, Shireen *et al.* - Sleep disturbances and the speed of multimorbidity development in old age: results from a longitudinal population-based study. **BMC Medicine**. ISSN 1741-7015. 18:1 (2020) 382. doi: 10.1186/s12916-020-01846-w.
52. KAYSER, Kylie C.; PUIG, Vannia A.; ESTEPP, Justin R. - Predicting and mitigating fatigue effects due to sleep deprivation: A review. **Frontiers in Neuroscience**. ISSN 1662-453X. 16:2022). doi: 10.3389/fnins.2022.930280.
53. VYAS, Nilong; SUNI, Eric - **Sleep Hygiene**, atual. 8 ago. 2023. Disponível em: <https://www.sleepfoundation.org/sleep-hygiene>
54. LUPPI, Pierre-Hervé; PEYRON, Christelle; FORT, Patrice - Not a single but multiple populations of GABAergic neurons control sleep. **Sleep Medicine Reviews**. ISSN 10870792. 32:2017) 85–94. doi: 10.1016/j.smrv.2016.03.002.
55. LIE, Janette D. *et al.* - **Pharmacological Treatment of Insomnia**

56. **Norma DGS: Abordagem Terapêutica da Ansiedade e Insónia** - [Consult. 21 ago. 2023]. Disponível em: www.dgs.pt
57. SERRA, Joana - Terapêutica farmacológica da insónia. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**. 22:5 (2006) 625–632.
58. INFARMED - **Prontuário Terapêutico Online: Benzodiazepinas**, atual. 2016.
59. SCHROECK, Jennifer L. *et al.* - Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. **Clinical Therapeutics**. ISSN 01492918. 38:11 (2016) 2340–2372. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.09.010.
60. MORIN, Charles M. *et al.* - Endorsement of European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia by the World Sleep Society. **Sleep Medicine**. ISSN 13899457. 81:2021) 124–126. doi: 10.1016/j.sleep.2021.01.023.
61. SCHUTTE-RODIN, Sharon *et al.* - Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. **Journal of Clinical Sleep Medicine**. 4:5 (2008) 487–504.
62. PANDI-PERUMAL, Seithikurippu R. *et al.* - Pharmacotherapy of Insomnia with Ramelteon: Safety, Efficacy and Clinical Applications. **Journal of Central Nervous System Disease**. ISSN 1179-5735. 3:2011) 51–65. doi: 10.4137/JCNSD.S1611.
63. CARDINALI, Daniel P. *et al.* - Melatonin and its analogs in insomnia and depression. **Journal of Pineal Research**. ISSN 07423098. 52:4 (2012) 365–375. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00962.x.
64. CHMP (EMA) - **Resumo das Características do Medicamento Valdoxan 25 mg** Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/valdoxan-epar-product-information_pt.pdf
65. EVERITT, Hazel *et al.* - Antidepressants for insomnia in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. ISSN 14651858. 2018:5 (2018). doi: 10.1002/14651858.CD010753.pub2.
66. ZICK, Suzanna M. *et al.* - Preliminary examination of the efficacy and safety of a standardized chamomile extract for chronic primary insomnia: A randomized placebo-controlled pilot study. **BMC Complementary and Alternative Medicine**. ISSN 1472-6882. 11:1 (2011) 78. doi: 10.1186/1472-6882-11-78.
67. MÜLLER, Christa E. *et al.* - Interactions of valerian extracts and a fixed valerian–hop extract combination with adenosine receptors. **Life Sciences**. ISSN 00243205. 71:16 (2002) 1939–1949. doi: 10.1016/S0024-3205(02)01964-1.

68. DIETZ, Birgit M. *et al.* - Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT_{5a} receptor in vitro. **Molecular Brain Research**. ISSN 0169328X. 138:2 (2005) 191–197. doi: 10.1016/j.molbrainres.2005.04.009.
69. KHAZAIE, Habibolah *et al.* - Dual orexin receptor antagonists for treatment of insomnia: A systematic review and meta-analysis on randomized, double-blind, placebo-controlled trials of suvorexant and lemborexant. **Frontiers in Psychiatry**. ISSN 1664-0640. 13:2022). doi: 10.3389/fpsyt.2022.1070522.
70. KUNZ, Dieter *et al.* - Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder. **CNS Drugs**. ISSN 1172-7047. 37:1 (2023) 93–106. doi: 10.1007/s40263-022-00980-8.
71. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Depressive disorder (depression)**, atual. 31 mar. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
72. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Depression** Disponível em: https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1
73. CUF - **Depressão** Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/depressao>
74. LANG, Undine E.; BORGWARDT, Stefan - Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies. **Cellular Physiology and Biochemistry**. ISSN 1421-9778. 31:6 (2013) 761–777. doi: 10.1159/000350094.
75. 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**. ISSN 01664328. 341:2018) 79–90. doi: 10.1016/j.bbr.2017.12.025.
76. HIRSCHFELD, Robert M. A. - History and Evolution of the Monoamine Hypothesis of Depression. **The Journal of Clinical Psychiatry**. 61:2000) 4–6.
77. SATOMURA, Emi *et al.* - Correlations between brain-derived neurotrophic factor and clinical symptoms in medicated patients with major depression. **Journal of Affective Disorders**. ISSN 01650327. 135:1–3 (2011) 332–335. doi: 10.1016/j.jad.2011.06.041.
78. PANDEY, Ghanshyam N. *et al.* - Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor signalling in post-mortem brain of teenage suicide victims. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**. ISSN 1461-1457. 11:8 (2008) 1047–1061. doi: 10.1017/S1461145708009000.

79. MITANI, Hideaki *et al.* - Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. ISSN 02785846. 30:6 (2006) 1155–1158. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.03.036.
80. KÜÇÜKIBRAHIMOĞLU, Esra *et al.* - The change in plasma GABA, glutamine and glutamate levels in fluoxetine- or S-citalopram-treated female patients with major depression. **European Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 0031-6970. 65:6 (2009) 571–577. doi: 10.1007/s00228-009-0650-7.
81. KELLER, J. *et al.* - HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. **Molecular Psychiatry**. ISSN 1359-4184. 22:4 (2017) 527–536. doi: 10.1038/mp.2016.120.
82. KIM, Yong-Ku; WON, Eunsoo - The influence of stress on neuroinflammation and alterations in brain structure and function in major depressive disorder. **Behavioural Brain Research**. ISSN 01664328. 329:2017) 6–11. doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.020.
83. AFRIDI, Ruqayya; SUK, Kyounggho - Neuroinflammatory Basis of Depression: Learning From Experimental Models. **Frontiers in Cellular Neuroscience**. ISSN 1662-5102. 15:2021). doi: 10.3389/fncel.2021.691067.
84. TSUNO, Norifumi; BESSET, Alain; RITCHIE, Karen - Sleep and Depression. **The Journal of Clinical Psychiatry**. ISSN 0160-6689. 66:10 (2005) 1254–1269. doi: 10.4088/JCP.v66n1008.
85. IRWIN, Michael R. *et al.* - Sleep Deprivation and Activation of Morning Levels of Cellular and Genomic Markers of Inflammation. **Archives of Internal Medicine**. ISSN 0003-9926. 166:16 (2006) 1756–1762. doi: 10.1001/archinte.166.16.1756.
86. CHIU, Y. L. *et al.* - Higher systemic inflammation is associated with poorer sleep quality in stable haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**. ISSN 0931-0509. 24:1 (2008) 247–251. doi: 10.1093/ndt/gfn439.
87. CHO, H. J. *et al.* - Preexisting mild sleep disturbance as a vulnerability factor for inflammation-induced depressed mood: a human experimental study. **Translational Psychiatry**. ISSN 2158-3188. 6:3 (2016) e750. doi: 10.1038/tp.2016.23.
88. IRWIN, Michael R. *et al.* - Sleep Loss Activates Cellular Inflammatory Signaling. **Biological Psychiatry**. ISSN 00063223. 64:6 (2008) 538–540. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.05.004.

89. IRWIN, Michael R.; COLE, Steven W. - Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. **Nature Reviews Immunology**. ISSN 1474-1733. 11:9 (2011) 625–632. doi: 10.1038/nri3042.
90. PRATHER, Aric A. *et al.* - Cytokine-induced depression during IFN- α treatment: The role of IL-6 and sleep quality. **Brain, Behavior, and Immunity**. ISSN 08891591. 23:8 (2009) 1109–1116. doi: 10.1016/j.bbi.2009.07.001.
91. OBERMANNNS, Jasmin *et al.* - Analysis of cytokine levels, T regulatory cells and serotonin content in patients with depression. **European Journal of Neuroscience**. ISSN 0953-816X. 53:10 (2021) 3476–3489. doi: 10.1111/ejn.15205.
92. JEON, Sang Won; KIM, Yong-Ku - Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. **Journal of Neuroimmunology**. ISSN 01655728. 313:2017) 92–98. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.10.016.
93. JEON, Sang Won; KIM, Yong-Ku - The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder. **Journal of Inflammation Research**. ISSN 1178-7031. Volume 11:2018) 179–192. doi: 10.2147/JIR.S141033.
94. RAISON, Charles L. *et al.* - Chronic Interferon-Alpha Administration Disrupts Sleep Continuity and Depth in Patients with Hepatitis C: Association with Fatigue, Motor Slowing, and Increased Evening Cortisol. **Biological Psychiatry**. ISSN 00063223. 68:10 (2010) 942–949. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.04.019.
95. GALVÃO, Ana C. De Menezes *et al.* - Cortisol Modulation by Ayahuasca in Patients With Treatment Resistant Depression and Healthy Controls. **Frontiers in Psychiatry**. ISSN 1664-0640. 9:2018). doi: 10.3389/fpsyt.2018.00185.
96. MASSAR, Stijn A. A. *et al.* - Poor habitual sleep efficiency is associated with increased cardiovascular and cortisol stress reactivity in men. **Psychoneuroendocrinology**. ISSN 03064530. 81:2017) 151–156. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.04.013.
97. MCEWEN, Bruce S.; GIANAROS, Peter J. - Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**. ISSN 00778923. 1186:1 (2010) 190–222. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05331.x.
98. CLOW, Angela; HUCKLEBRIDGE, Frank; THORN, Lisa - The Cortisol Awakening Response in Context. Em **International Review of Neurobiology**v. 93. p. 153–175.

99. DIENES, Kimberly A.; HAZEL, Nicholas A.; HAMMEN, Constance L. - Cortisol secretion in depressed, and at-risk adults. **Psychoneuroendocrinology**. ISSN 03064530. 38:6 (2013) 927–940. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.09.019.
100. VREEBURG, Sophie A. *et al.* - Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity. **Archives of General Psychiatry**. ISSN 0003-990X. 66:6 (2009) 617–626. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.50.
101. VARGAS, Ivan; MAYER, Stefanie; LOPEZ-DURAN, Nestor - The Cortisol Awakening Response and Depressive Symptomatology: The Moderating Role of Sleep and Gender. **Stress and Health**. ISSN 15323005. 33:3 (2017) 199–210. doi: 10.1002/smi.2691.
102. LIND, Mackenzie J. *et al.* - A Longitudinal Twin Study of Insomnia Symptoms in Adults. **Sleep**. ISSN 1550-9109. 38:9 (2015) 1423–1430. doi: 10.5665/sleep.4982.
103. DUNN, Erin C. *et al.* - Genetic Determinants of Depression: recent findings and future directions. **Harvard Review of Psychiatry**. ISSN 1067-3229. 23:1 (2015) 1–18. doi: 10.1097/HRP.0000000000000054.
104. BOLSUIS, Yuri G. *et al.* - The role of clock genes in sleep, stress and memory. **Biochemical Pharmacology**. ISSN 00062952. 191:2021) 114493. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114493.
105. MELHUIH BEAUPRE, Lindsay; BROWN, Gregory M.; KENNEDY, James L. - Circadian genes in major depressive disorder. **The World Journal of Biological Psychiatry**. ISSN 1562-2975. 21:2 (2020) 80–90. doi: 10.1080/15622975.2018.1500028.
106. ALBRECHT, Urs; RIPPERGER, Jürgen A. - Clock Genes. Em **Encyclopedia of Neuroscience**. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2009. p. 759–762.
107. JAGANNATH, Aarti *et al.* - The genetics of circadian rhythms, sleep and health. **Human Molecular Genetics**. ISSN 0964-6906. 26:R2 (2017) R128–R138. doi: 10.1093/hmg/ddx240.
108. ZHANG, Luoying *et al.* - A PERIOD3 variant causes a circadian phenotype and is associated with a seasonal mood trait. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. ISSN 0027-8424. 113:11 (2016) E1536–E1544. doi: 10.1073/pnas.1600039113.
109. MICHAEL VANDERLIND, W. *et al.* - Sleep and sadness: exploring the relation among sleep, cognitive control, and depressive symptoms in young adults. **Sleep Medicine**. ISSN 13899457. 15:1 (2014) 144–149. doi: 10.1016/j.sleep.2013.10.006.

110. LIBERMAN, Amanda R. *et al.* - Circadian Clock Model Supports Molecular Link Between PER3 and Human Anxiety. **Scientific Reports**. ISSN 2045-2322. 7:1 (2017) 9893. doi: 10.1038/s41598-017-07957-4.
111. KOVANEN, Leena *et al.* - CRY2 Genetic Variants Associate with Dysthymia. **PLoS ONE**. ISSN 1932-6203. 8:8 (2013) e71450. doi: 10.1371/journal.pone.0071450.
112. LAVEBRATT, Catharina *et al.* - PER2 variantion is associated with depression vulnerability. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**. ISSN 15524841. 153B:2 (2010) 570–581. doi: 10.1002/ajmg.b.31021.
113. PATKE, Alina *et al.* - Mutation of the Human Circadian Clock Gene CRY1 in Familial Delayed Sleep Phase Disorder. **Cell**. ISSN 00928674. 169:2 (2017) 203-215.e13. doi: 10.1016/j.cell.2017.03.027.
114. PIROVANO, Adele *et al.* - Two new rare variants in the circadian “clock” gene may influence sleep pattern. **Genetics in Medicine**. ISSN 10983600. 7:6 (2005) 455–457. doi: 10.1097/01.GIM.0000170996.58079.6D.
115. LI, Yuling *et al.* - Association between the CLOCK gene polymorphism and depressive symptom mediated by sleep quality among non-clinical Chinese Han population. **Journal of Affective Disorders**. ISSN 01650327. 298:2022) 217–223. doi: 10.1016/j.jad.2021.10.070.
116. STEIN, Murray B.; CAMPBELL-SILLS, Laura; GELERNTER, Joel - Genetic variation in 5HTTLPR is associated with emotional resilience. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**. ISSN 15524841. 150B:7 (2009) 900–906. doi: 10.1002/ajmg.b.30916.
117. DALFSEN, Jens H. VAN; MARKUS, C. Rob - The involvement of sleep in the relationship between the serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and depression: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**. ISSN 01650327. 256:2019) 205–212. doi: 10.1016/j.jad.2019.05.047.
118. XU, Huarong *et al.* - Targeted Neurotransmitters Profiling Identifies Metabolic Signatures in Rat Brain by LC-MS/MS: Application in Insomnia, Depression and Alzheimer’s Disease. **Molecules**. ISSN 1420-3049. 23:9 (2018) 2375. doi: 10.3390/molecules23092375.
119. MARTINI, Tomaz *et al.* - Deletion of the clock gene *Period2* (*Per2*) in glial cells alters mood-related behavior in mice. **Scientific Reports**. ISSN 2045-2322. 11:1 (2021) 12242. doi: 10.1038/s41598-021-91770-7.

120. BAGHERZADEH-AZBARI, Shadi *et al.* - Neuroimaging insights into the link between depression and Insomnia: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**. ISSN 01650327. 258:2019) 133–143. doi: 10.1016/j.jad.2019.07.089.
121. TAO, Shiwan *et al.* - TPH-2 Gene Polymorphism in Major Depressive Disorder Patients With Early-Wakening Symptom. **Frontiers in Neuroscience**. ISSN 1662-453X. 12:2018). doi: 10.3389/fnins.2018.00827.
122. BAGLIONI, Chiara *et al.* - Sleep changes in the disorder of insomnia: A meta-analysis of polysomnographic studies. **Sleep Medicine Reviews**. ISSN 10870792. 18:3 (2014) 195–213. doi: 10.1016/j.smrv.2013.04.001.
123. CHENG, Philip *et al.* - The role of fast and slow EEG activity during sleep in males and females with major depressive disorder. **Psychophysiology**. ISSN 00485772. 52:10 (2015) 1375–1381. doi: 10.1111/psyp.12472.
124. HAMANN, Christoph *et al.* - Association between depressive symptoms and sleep neurophysiology in early adolescence. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**. ISSN 0021-9630. 60:12 (2019) 1334–1342. doi: 10.1111/jcpp.13088.
125. LOPEZ, Jorge; HOFFMANN, Robert; ARMITAGE, Roseanne - Reduced Sleep Spindle Activity in Early-Onset and Elevated Risk for Depression. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**. ISSN 08908567. 49:9 (2010) 934–943. doi: 10.1016/j.jaac.2010.05.014.
126. MARKOVIC, Andjela *et al.* - Heritability of Sleep EEG Topography in Adolescence: Results from a Longitudinal Twin Study. **Scientific Reports**. ISSN 2045-2322. 8:1 (2018) 7334. doi: 10.1038/s41598-018-25590-7.
127. WANG, Yi-Qun *et al.* - The Neurobiological Mechanisms and Treatments of REM Sleep Disturbances in Depression. **Current Neuropharmacology**. ISSN 1570159X. 13:4 (2015) 543–553. doi: 10.2174/1570159X13666150310002540.
128. DERGACHEVA, Olga *et al.* - GABA and glycine neurons from the ventral medullary region inhibit hypoglossal motoneurons. **Sleep**. ISSN 0161-8105. 43:6 (2020). doi: 10.1093/sleep/zsz301.
129. THASE, Michael E. - Depression and sleep: pathophysiology and treatment. **Dialogues in Clinical Neuroscience**. ISSN 1958-5969. 8:2 (2006) 217–226. doi: 10.31887/DCNS.2006.8.2/mthase.

130. RIEMANN, D. *et al.* - REM Sleep Instability – A New Pathway for Insomnia? **Pharmacopsychiatry**. ISSN 0176-3679. 45:5 (2012) 167–176. doi: 10.1055/s-0031-1299721.
131. BARSHA, Rifath Ara Alam; HOSSAIN, Mian B. - Trouble Sleeping and Depression Among US Women Aged 20 to 30 Years. **Preventing Chronic Disease**. ISSN 1545-1151. 17:2020). doi: 10.5888/pcd17.190262.
132. ALBERT, Paul R. - Why is depression more prevalent in women? **Journal of Psychiatry and Neuroscience**. ISSN 1180-4882. 40:4 (2015) 219–221. doi: 10.1503/jpn.150205.
133. ALBERT, Kimberly M.; NEWHOUSE, Paul A. - Estrogen, Stress, and Depression: Cognitive and Biological Interactions. **Annual Review of Clinical Psychology**. ISSN 1548-5943. 15:1 (2019) 399–423. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095557.
134. SCHILLER, Crystal Edler *et al.* - Reproductive Steroid Regulation of Mood and Behavior. In **Comprehensive Physiology**. [S.l.] : Wiley, 2016v. 6. p. 1135–1160.
135. BROWN, Alana M. C.; GERVAIS, Nicole J. - Role of Ovarian Hormones in the Modulation of Sleep in Females Across the Adult Lifespan. **Endocrinology**. ISSN 0013-7227. 161:9 (2020). doi: 10.1210/endo/bqaa128.
136. KRAVITZ, Howard M. *et al.* - Sleep Disturbance During the Menopausal Transition in a Multi-Ethnic Community Sample of Women. **Sleep**. 31:7 (2008).
137. SAGAR-OURIAGHLI, Ilyas *et al.* - Improving Mental Health Service Utilization Among Men: A Systematic Review and Synthesis of Behavior Change Techniques Within Interventions Targeting Help-Seeking. **American Journal of Men's Health**. ISSN 1557-9883. 13:3 (2019) 155798831985700. doi: 10.1177/1557988319857009.
138. LOVATO, Nicole; GRADISAR, Michael - A meta-analysis and model of the relationship between sleep and depression in adolescents: Recommendations for future research and clinical practice. **Sleep Medicine Reviews**. ISSN 10870792. 18:6 (2014) 521–529. doi: 10.1016/j.smrv.2014.03.006.
139. PERLIS, Michael L. *et al.* - Suicide and sleep: Is it a bad thing to be awake when reason sleeps? **Sleep Medicine Reviews**. ISSN 10870792. 29:2016) 101–107. doi: 10.1016/j.smrv.2015.10.003.
140. MURRAY, Greg *et al.* - Nature's clocks and human mood: The circadian system modulates reward motivation. **Emotion**. ISSN 1931-1516. 9:5 (2009) 705–716. doi: 10.1037/a0017080.

141. PILLAI, Vivek *et al.* - A seven day actigraphy-based study of rumination and sleep disturbance among young adults with depressive symptoms. **Journal of Psychosomatic Research**. ISSN 00223999. 77:1 (2014) 70–75. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.05.004.
142. DEWALD, Julia F. *et al.* - The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: A meta-analytic review. **Sleep Medicine Reviews**. ISSN 10870792. 14:3 (2010) 179–189. doi: 10.1016/j.smr.2009.10.004.
143. GILBERT, Lauren R. *et al.* - Sleep Problems Exacerbate the Emotional Consequences of Interpersonal Rejection. **Journal of Social and Clinical Psychology**. ISSN 0736-7236. 34:1 (2015) 50–63. doi: 10.1521/jscp.2015.34.1.50.
144. YASUGAKI, Shinnosuke *et al.* - Bidirectional relationship between sleep and depression. **Neuroscience Research**. ISSN 18728111. 2023). doi: 10.1016/j.neures.2023.04.006.
145. HALMOS, Gabor *et al.* - Hypothalamic Releasing Hormones. Em **Hormonal Signaling in Biology and Medicine**. [S.l.] : Elsevier, 2020. p. 43–68.