



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Daniela Pontes Resende

Relatório de Estágio sob a orientação da Dra. Teresa Maria Leal Santiago e Monografia intitulada “A Depressão no Idoso: Mecanismos Neuromoleculares, Abordagens Terapêuticas e o Papel do Farmacêutico ” sob a orientação da Professora Doutora Ana Margarida Ledo, 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.

Julho de 2023



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Daniela Pontes Resende

Relatório de Estágio sob a orientação da Dra. Teresa Maria Leal Santiago e Monografia intitulada “A Depressão no Idoso: Mecanismos Neuromoleculares, Abordagens Terapêuticas e o Papel do Farmacêutico ” sob a orientação da Professora Doutora Ana Margarida Ledo, 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.

Julho de 2023



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Daniela Pontes Resende

Relatório de Estágio sob a orientação da Dra. Teresa Maria Leal Santiago e Monografia intitulada “A Depressão no Idoso: Mecanismos Neuromoleculares, Abordagens Terapêuticas e o Papel do Farmacêutico ” sob a orientação da Professora Doutora Ana Margarida Ledo, 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.

Julho de 2023

## Declaração de Autoria

Eu, Daniela Pontes Resende, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018258878, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A Depressão no Idoso: Mecanismos Neuromoleculares, Abordagens Terapêuticas e o Papel do Farmacêutico” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito 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, 13 de julho de 2023

Daniela Resende

(Daniela Pontes Resende)

## **Agradecimentos**

*À minha família, especialmente, aos meus pais e à minha irmã,  
pelo amor, incentivo e apoio incondicional.*

*Aos meus amigos de longa data,  
que estiveram sempre do meu lado.*

*Aos amigos que a faculdade me deu  
por todas as memórias que criámos juntos.*

*Aos amigos que Sevilha e Bolonha me deram,  
sem eles o meu percurso académico não teria sido tão bom e inesquecível.*

*A toda a equipa da Farmácia do Hospital Sant'Orsola Malpighi,  
pela integração e por todos os ensinamentos.*

*A toda a equipa da Farmácia Avenida,  
pela amizade, carinho e atenção.*

*À minha orientadora, Professora Doutora Ana Margarida Ledo,  
pela disponibilidade demonstrada e pela ajuda preciosa.*

*A todos os docentes e não docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra,  
que fizeram parte do meu processo de aprendizagem e contribuíram  
para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.*

*À cidade de Coimbra, que foi uma das minhas segundas casas  
durante estes 6 anos de desafios e aventuras.*

*A todos vocês, que por alguma razão se cruzaram no meu caminho,  
Obrigada!*

## Índice

### Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas .....	8
<b>1. Introdução</b> .....	9
<b>2. Análise SWOT</b> ( <i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats</i> ) .....	9
2.1 Pontos Fortes ( <i>Strenghts</i> ) .....	9
2.1.1 Equipa Técnica – Integração e Acompanhamento .....	9
2.1.2 Localização e Utentes .....	10
2.1.3 Atendimento no novo módulo SIFARMA .....	10
2.1.4 Entregas ao domicílio .....	11
2.2 Pontos Fracos ( <i>Weaknesses</i> ) .....	11
2.2.1 Instalações provisórias da farmácia .....	11
2.2.2 Preparação de manipulados .....	11
2.2.3 Fraca aposta nas redes sociais .....	12
2.3 Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ) .....	12
2.3.1 Dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade .....	12
2.3.2 Formações .....	12
2.3.3 Cartão Saúde .....	13
2.4 Ameaças ( <i>Threats</i> ) .....	13
2.4.1 Medicamentos Esgotados .....	13
2.4.2 Solicitação de MSRM sem a posse da receita .....	13
<b>3. Casos Práticos</b> .....	14
3.1 Caso Prático 1 – Infecção urinária .....	14
3.2 Caso Prático 2 – Rinite medicamentosa .....	15
3.3 Caso Prático 3 – Contraceção oral de emergência .....	15
3.4 Caso Prático 4 – Crise de hiperglicemia .....	16
3.5 Caso Prático 5 – Asma não controlada .....	16
<b>4. Considerações Finais</b> .....	17
<b>5. Bibliografia</b> .....	18

### Parte II - Monografia "A Depressão no Idoso: Mecanismos Neuromoleculares, Abordagens Terapêuticas e o Papel do Farmacêutico"

Resumo .....	20
Abstract .....	21
Lista de Abreviaturas .....	22
<b>1. Introdução</b> .....	24
<b>2. Transtorno depressivo</b> .....	24
<b>3. Epidemiologia</b> .....	25

<b>4. Transtornos depressivos no idoso</b> .....	27
<b>5. Neurobiologia da Depressão</b> .....	28
5.1 Hereditariedade ou Vulnerabilidade Genética .....	28
5.2 Deficiência das monoaminas.....	29
5.3 Alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.....	33
5.4 Hipótese da neuroplasticidade/neurogênese .....	33
5.5 Fatores neurotróficos.....	34
5.6 Desregulação da via do glutamato.....	35
5.7 Diminuição da atividade GABAérgica .....	38
5.8 Neuroinflamação .....	38
5.9 Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro.....	39
<b>6. Tratamento</b> .....	41
6.1 Tratamento Farmacológico.....	42
6.2 Tratamento Não Farmacológico.....	44
6.2.1 Dieta .....	45
6.2.2 Prática de exercício físico .....	45
6.2.3 Psicoterapia.....	46
6.2.4 Fitoterapia .....	48
6.2.4.1 <i>Hypericum perforatum</i> .....	48
6.2.4.2 <i>Panax ginseng</i> .....	48
6.2.4.3 <i>Rhodiola rosea</i> .....	49
6.3 Tratamento da Depressão Resistente ao Tratamento Farmacológico.....	49
6.3.1 Terapia Eletroconvulsiva.....	49
6.3.2 Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva.....	50
6.3.3 Estimulação do Nervo Vago.....	51
<b>7. Papel do Farmacêutico</b> .....	51
<b>8. Conclusão</b> .....	53
<b>9. Bibliografia</b> .....	54

# PARTE I

---

## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Avenida



Sob a orientação da Dra. Teresa Maria Leal Santiago



## **Lista de Abreviaturas**

**DT** Diretora Técnica

**FA** Farmácia Avenida

**FC** Farmácia Comunitária

**FFUC** Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**MICF** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MSRM** Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**SWOT** *Strenghts, Weknesses, Opportunities, Threats*

## I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciência Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) compreende uma parte curricular e uma componente de estágio que são obrigatórias segundo o artigo 44.º, n.º2 da Diretiva 2013/55/EU do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de novembro de 2013. Na componente de estágio entramos em contacto com um ambiente de trabalho real onde podemos colocar em prática, pela primeira vez, os conhecimentos teóricos que adquirimos.

Realizei o meu estágio na Farmácia Avenida (FA), em Aveiro, onde dei seguimento ao meu processo de formação, desta vez mais prática. O estágio teve a duração de 4 meses (desde 9 de janeiro de 2023 a 08 de maio de 2023) e decorreu sob a orientação da Dra. Teresa Maria Leal Santiago, Diretora Técnica (DT) da farmácia. Para além da DT, a equipa da FA é constituída por mais 1 Farmacêutica e 3 Técnicos Auxiliares de Farmácia, que proporcionaram a minha constante aprendizagem na área da FC.

O presente relatório tem como objetivo detalhar a minha avaliação face ao meu Estágio Curricular na FA. Esta avaliação será apresentada sob a forma de uma análise SWOT que se refere quatro fatores: dois internos – *Strenghts* (Pontos Fortes) e *Weaknesses* (Pontos Fracos) – e dois externos – *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças).

## 2. Análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*)



### 2.1 Pontos Fortes (*Strenghts*)

#### 2.1.1 Equipa Técnica – Integração e Acompanhamento

Como supracitado, a equipa da FA é composta pela Dra. Teresa Santiago, Diretora Técnica e pela Dra. Diva Henriques, farmacêuticas, e pelo Sr. Carlos Alberto, pela Carla e pelo

Pedro, técnicos de farmácia. Toda a equipa se caracteriza por uma ampla experiência em FC, com um vasto conhecimento sobre o uso do medicamento e promoção da saúde dos utentes.

O ambiente de aprendizagem, cooperação e entreaajuda que senti desde o início, facilitaram a minha integração enquanto membro recém-chegado. Todas as tarefas que fui realizando, desde o início ao fim do estágio, foram supervisionadas por toda a equipa técnica, que sempre se mostrou disponível auxiliar e esclarecer as minhas dúvidas. Além disso, foi-me dada a oportunidade de proceder ao atendimento de uma forma célere e autónoma demonstrando, claramente, confiança em relação às minhas capacidades e ao meu trabalho.

Considerando tudo o que mencionei acima, senti-me sempre motivada para colocar em prática os conhecimentos que adquiri na faculdade e estimulada para fazer o melhor pela farmácia e pelos utentes.

### **2.1.2 Localização e Utentes**

A FA está situada em Aveiro, na Avenida Dr. Lourenço Peixinho, mesmo no centro da cidade. Tendo sido fundada nos princípios do século passado, em 1940, pela atual família de proprietários, possui um grande número de utentes fidelizados de longa data que confiam nos profissionais de saúde da farmácia que os acompanha desde sempre.

Por este motivo, o contacto inicial com alguns utentes foi mais difícil por ser a primeira vez que eram atendidos por alguém ao qual não estavam habituados. Todavia, não tardou muito para que conseguisse criar ligações mais próximas com os utentes. Desta forma, os atendimentos tornaram-se mais personalizados e os aconselhamentos mais fáceis, satisfazendo as necessidades de cada utente.

Devido à centralidade da FA, mesmo no coração da cidade e muito perto da estação de comboios, é uma farmácia que para além dos utentes fidelizados, tem muitos utentes de passagem, nomeadamente, turistas, que chegam para visitar a cidade. Isto tornou o atendimento ainda mais desafiante e interessante por ter de aplicar o meu conhecimento linguístico à prova, nomeadamente, inglês, espanhol e italiano.

### **2.1.3 Atendimento no novo módulo SIFARMA**

Neste estágio foram-me apresentados 2 módulos utilizados na farmácia: o SIFARMA 2000<sup>®</sup> e o novo SIFARMA<sup>®</sup>. Apesar desta nova versão ter vindo substituir o módulo anterior ainda não responde a todas as necessidades e por isso utilizava o SIFARMA 2000<sup>®</sup> para gerir produtos e rececionar encomendas. No que concerne ao atendimento e reservas utilizava o

novo SIFARMA®. Isto exigiu que fosse ganhando experiência em ambos os módulos para garantir e assegurar todo o trabalho que fosse necessário realizar.

#### **2.1.4 Entregas ao domicílio**

Tive a oportunidade de preparar as encomendas ao domicílio uma vez que a FA dispõe do serviço de entrega de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) mediante receita médica, autorizado pelo INFARMED, num raio de 10 kms.

Apesar de à primeira vista, o serviço de entrega ao domicílio possa não parecer muito importante, é um serviço fundamental, que proporciona rapidez, precisão e facilidade no acesso ao medicamento que chega a casa do utente sem que ele tenha de se dirigir à farmácia física.

Desta forma, o consumidor acaba por preferir e investir na farmácia que possibilita que a sua encomenda chegue diretamente a sua casa.

### **2.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)**

#### **2.2.1 Instalações provisórias da farmácia**

A FA está a passar por um processo de remodelação desde o verão de 2020, e por isso encontra-se, atualmente, num local provisório até ao término das obras nas novas instalações.

Por essa razão, realizei o meu estágio nas instalações provisórias da farmácia. Apesar de não ter sido um fator limitante na minha aprendizagem, considero que teria sido mais proveitoso se tivesse realizado este estágio nas instalações da farmácia porque estariam mais preparadas para um atendimento individualizado e num espaço mais agradável ao utente e a todos os seus colaboradores.

#### **2.2.2 Preparação de manipulados**

Durante o MICF, instruem-nos para a preparação de medicamentos manipulados (e.g. papeis medicamentosos, pomadas, soluções, xaropes) na unidade curricular de Farmácia Galénica uma vez que esta é uma atividade que sempre foi reconhecida como um ato farmacêutico. No entanto, esta atividade tem caído em desuso devido ao aparecimento de muitos produtos adaptados e capazes de responder às carências de opções medicamentosas para as diferentes populações de utentes sem necessidade de manipulação.

Posto isto, não tive a oportunidade de contactar com a preparação de manipulados em FC, durante o meu período de estágio.

### **2.2.3 Fraca aposta nas redes sociais**

Vivemos na época das tecnologias, das redes sociais, da revolução digital que já chegou ao mundo farmacêutico. É determinante que as farmácias acompanhem a evolução das tecnologias para que o consumidor seja suscitado à compra de artigos na sua farmácia de confiança ao invés de comprar por exemplo, numa grande superfície.

Apesar da farmácia dispor do serviço de entrega ao domicílio, a sua atividade nas redes sociais não acompanha a tendência atual. Se a farmácia trabalhar nesse sentido, estará a comunicar com um público mais amplo e a abrir um leque de oportunidades para novos clientes, a potenciar a reputação da farmácia e a aumentar as vendas.

Gostava que neste estágio tivesse tido a oportunidade de participar na criação de conteúdos e na promoção digital da farmácia porque esta é uma área pela qual tenho interesse em vir a trabalhar no futuro.

## **2.3 Oportunidades (*Opportunities*)**

### **2.3.1 Dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade**

A FA funciona em articulação com o Centro Hospitalar Universitário de Coimbra para a dispensa em proximidade de medicamentos de uso exclusivo hospitalar dispensados em regime ambulatorio.

Desta forma, a FC garante que a pessoa com a doença tem acesso aos medicamentos que necessita, assegurando a proximidade, a segurança e a monitorização farmacêutica do tratamento. A elegibilidade para aceder a este tipo de dispensa depende das condições clínicas e sociais do doente e cabe aos serviços farmacêuticos hospitalares em articulação com o médico.

### **2.3.2 Formações**

A FA deu-me a oportunidade de assistir a formações de diversas áreas, e das mais variadas marcas e laboratórios – *Eucerin, L'oreal, ArkoPharma, Pranarom, Bioativo, Tilman, Sanofi, Glaxo Smith Kline plc* e *Azevedos* – onde foram abordados vários temas, desde dermocosmética, a suplementação, aromoterapia, alergias e inaladores.

Como futura Farmacêutica, realço a importância de trabalharmos na constante melhoria do nosso conhecimento para que seja possível responder a todo o tipo de necessidades do utente com as informações e os recursos mais atualizados.

### **2.3.3 Cartão Saúde**

A FA é uma das farmácias portuguesas que dispõe do programa de fidelização do Cartão Saúde, que possui vantagens para os utilizadores.

Ao utilizar o cartão nas suas compras, o cliente acumula pontos principalmente nos produtos de venda livre. Estes pontos podem ser trocados por vales de desconto ou por produtos de saúde e bem-estar. Desta forma pude conhecer melhor o funcionamento deste cartão e as suas vantagens para os utilizadores e para a farmácia.

Além disso, criei cartões para novos clientes da farmácia que ainda não conheciam este cartão o que é uma mais-valia para a fidelização do cliente à farmácia. As pessoas ficam contentes porque têm a possibilidade de economizar algum dinheiro com os pontos acumulados, o que cria uma sensação de valorização e recompensa.

## **2.4 Ameaças (*Threats*)**

### **2.4.1 Medicamentos Esgotados**

A falta de disponibilidade de medicamentos foi uma das principais ameaças do meu estágio pelas consequências que isso implica.

Muitos doentes dependem dos medicamentos para os seus tratamentos que não podem ser interrompidos. Os medicamentos esgotados e a consequente interrupção da sua toma podem causar complicações indesejadas, descontrolar a doença ou agravar os sintomas, especialmente, em pessoas com condições crónicas graves.

Lidar com a preocupação e frustração destes doentes sem ter uma resposta sobre a previsão de quando o medicamento estará disponível novamente é difícil de gerir. Esta é uma situação que cria ansiedade e desconforto para ambas as partes. Em muitas situações a única alternativa era aconselhar a ligarem para a linha 1400 ou a falar com o médico para que alterasse a prescrição para outra alternativa.

### **2.4.2 Solicitação de MSRM sem a posse da receita**

A venda de MSRM sem a devida prescrição médica é um problema sério com riscos para a saúde do utente e para a saúde pública.

A prescrição médica é essencial para a orientação terapêutica, bem como a dosagem, posologia e duração do tratamento. O uso incorreto do medicamento e a automedicação inadequada podem levar a erros de administração, causar alergias, interações medicamentosas e colocar a saúde dos pacientes em risco. Outras substâncias podem criar dependência pelo seu potencial de abuso.

Durante este tempo constatei que muitas pessoas continuam a solicitar MSRM, como benzodiazepinas e antibióticos, sem saberem os problemas que isto implica e que a dispensa destes medicamentos sem receita médica constitui uma ilegalidade.

### **3. Casos Práticos**

#### **3.1 Caso Prático I – Infecção urinária**

Uma senhora, com aproximadamente 35 anos, chegou à farmácia com queixas de desconforto urinário. Procurava uma forma de aliviar os sintomas e queria saber se devia consultar um médico.

Comecei por perguntar que sintomatologia apresentava, ao qual me respondeu que sentia uma vontade muito frequente de urinar e ardor quando urinava. De seguida, questionei se tinha dor na zona lombar das costas, se apresentava sangue visível na urina, se tinha diarreia ou febre e se já tinha tido alguma vez uma infecção urinária. Respondeu-me que não tinha nenhum destes sintomas e que era a primeira vez que sentia algo assim.

Posto isto, expliquei-lhe que, pelos sintomas que apresentava, poderia ser o início de uma infecção urinária e que apesar de existirem opções de tratamento sem receita médica, poderiam não ser suficientes, e nesse caso teria de procurar um médico para que pudesse fazer uma análise da urina.

Em primeira instância, recomendei-lhe o RoterCysti<sup>®</sup>, um medicamento tradicional à base de plantas, que contém 500mg de extrato seco de *Arctostaphylos uva-ursi*. Está indicado no tratamento de sintomas de infeções ligeiras do trato urinário inferior, como sensação de ardor durante a micção e vontade frequente de urinar.<sup>1</sup>

De seguida, expliquei-lhe que a posologia deste medicamento são dois comprimidos, duas vezes por dia, mas que poderia fazer a toma da dose máxima de dois comprimidos, quatro vezes por dia. Alertei para o facto de que este medicamento pode alterar a coloração da urina para castanha-esverdeada. Também esclareci que não pode ser tomado por mais de 5 dias consecutivos e que caso os sintomas persistissem durante mais de 4 dias ou piorassem, deveria consultar um médico. Além disso, caso apresentasse febre, disúria, espasmos ou sangue na urina também deveria procurar um médico.<sup>1</sup>

Ainda recomendei outras medidas que poderiam ajudar, tais como: aumentar a ingestão de água que poderia ajudar a aliviar a sensação de ardor; utilizar de um gel íntimo com o pH indicado; limpar-se da frente para trás após urinar; utilizar roupas íntimas de algodão.

### **3.2 Caso Prático 2 – Rinite medicamentosa**

Uma senhora, com aproximadamente 30 anos, dirigiu-se à farmácia com a embalagem vazia de um descongestionante nasal dizendo que necessita de comprar outro porque não conseguia respirar durante a noite, o que a impossibilitava de dormir.

A primeira questão que coloquei à utente foi com que frequência costumava utilizar aquele descongestionante nasal, que continha xilometazolina. À qual me responde que utiliza todos os dias, mas que já não era muito eficaz. Rapidamente, constatei que estava perante uma rinite medicamentosa, causada pelo uso prolongado deste tipo de substância.

Os descongestionantes nasais que contém substâncias simpaticomiméticas atuam, principalmente, nos recetores alfa-adrenérgicos, que provocam a vasoconstrição e consequentemente, diminuem o edema da mucosa nasal. Expliquei-lhe que o problema destes fármacos é que o seu uso prolongado pode causar congestão nasal, denominada de rinite medicamentosa e desta forma, conduzir a um ciclo vicioso de utilização. Sempre que é dispensado um produto destes, o utente deve ser alertado que a utilização deste tipo de produto deve ser limitada, de forma geral, a 3 a 5 dias.

Posto isto, o meu aconselhamento passou por recomendar a descontinuação do uso do descongestionante nasal. Sugeri a toma de um anti-histamínico oral e a utilização de um corticoide nasal (CN) em combinação. O CN vai atuar diminuindo o edema e a inflamação local e assim, diminuir a congestão nasal. Já o anti-histamínico oral, vai diminuir a congestão, a rinorreia, a comichão e os espirros.

Além disso, recomendei outras medidas não farmacológicas como a lavagem nasal com uma solução salina para ajudar a aliviar os sintomas de congestão nasal e uma hidratação adequada. Terminei dizendo que caso esta nova terapêutica não fosse suficiente deveria procurar ajuda médica.

### **3.3 Caso Prático 3 – Contraceção oral de emergência**

Uma senhora com 25 anos dirigiu-se à farmácia e pediu-me a “pílula do dia seguinte”.

Primeiramente, questioneei quanto tempo tinha passado desde a relação sexual em que não foram utilizados métodos contraceptivos, ou em que houve falha no método utilizado. A senhora respondeu-me que tinham passado, mais ou menos, 12 horas.



Como a relação sexual não protegida tinha ocorrido há menos de 72 horas, recomendei a toma única de POSTINOR<sup>®</sup>, que contém 1,5mg de levonorgestrel, um contraceptivo oral de emergência (COE), com eficácia de 95% nas primeiras 24 horas. Alertei que a toma deveria ser feita assim que possível e que caso vomitasse nas 3 horas seguintes deveria ser tomado, imediatamente, outro comprimido. Também informei sobre as possíveis reações adversas como cefaleias, náuseas, dor abdominal, diarreia e vômitos. E ainda recomendei a utilização de um método contraceptivo local de barreira como, o preservativo.<sup>2,3</sup>

Por fim, sugeri-lhe que considerasse com o seu médico uma opção contraceptiva a longo prazo e aconselhei-a a visitar o *website* “[contraceção.pt](http://contracecao.pt)” onde poderia tirar as suas dúvidas e comparar os diferentes métodos contraceptivos disponíveis.

### **3.4 Caso Prático 4 – Crise de hiperglicemia**

Uma senhora de, aproximadamente, 50 anos, chega à farmácia com uma receita para levantar os seus medicamentos habituais.

Enquanto dispensava a sua medicação, percebi que a senhora não se estava a sentir muito bem. Olhei para a sua receita e vi que era uma doente diabética e hipertensa que tomava metformina e olmesartan. Questionei-a se estava a passar-se alguma coisa, ao qual me responder que se sentia muito cansada, com a visão turva e com muita sede.

Dirigi a senhora para um banco da farmácia para que pudesse descansar e ofereci-lhe água, mas a sua sede não se satisfazia mesmo depois de vários copos de água seguidos. Rapidamente, constatei que poderia estar perante uma crise de hiperglicemia e por isso encaminhei-a para o gabinete da farmácia para fazer a medição da glicémia e da pressão arterial.

Já no gabinete, medi-lhe esses parâmetros. A sua glicémia estava a 500mg/dL e quanto à tensão arterial, o tensiómetro não era capaz de medir porque deveria estar altíssima. Estava perante uma emergência médica e por isso avisei a senhora que teria de ir para o hospital e liguei para o 112.

### **3.5 Caso Prático 5 – Asma não controlada**

Um senhor com, aproximadamente, 60 anos dirigiu-se à farmácia solicitando um Ventilan<sup>®</sup> porque sentia falta de ar.

Comecei por perguntar se tinha asma e se usava o Ventilan<sup>®</sup> apenas para alívio rápido quando sentia falta de ar. O senhor respondeu-me que lhe tinha sido diagnosticada asma há cerca de meio ano e que o médico lhe tinha prescrito Relvar Ellipta<sup>®</sup> para o controlo e Ventilan<sup>®</sup> em SOS. Também me contou que inicialmente, utilizava este último só em situações

de alívio, mas ultimamente tinha vindo a utilizar com mais frequência porque sentia falta de ar e tosse quase todos os dias.

Posto isto, perguntei-lhe se estava a realizar corretamente a medicação de controlo da asma que o médico lhe tinha prescrito e o senhor respondeu-me que não sabia muito bem como utilizar o dispositivo e que por isso, não usava todos os dias. Imediatamente, suspeitei que a razão pela qual a sua asma não estava controlada era a falta de compreensão sobre a utilização correta do dispositivo de inalação, que podia estar relacionada com o uso inadequado ou com uma administração insuficiente do fármaco.

Comecei por explicar-lhe a que a asma é uma doença pulmonar grave caracterizada pela broncoconstrição e inflamação das vias respiratórias e que por isso a utilização dos inaladores de controlo conforme a indicação médica era de extrema importância. Expliquei-lhe que o Relvar Ellipta<sup>®</sup> é um medicamento composto por um corticosteroide que reduz a inflamação, o furoato de fluticasona, e um broncodilatador de ação prolongada que ajuda a abrir as vias respiratórias, o vilanterol. Além disto, demonstrei o modo de utilização deste dispositivo para garantir que o senhor sabia como administrar corretamente este medicamento.<sup>4</sup>

Depois, expliquei-lhe que o Ventilan<sup>®</sup> é composto por salbutamol, um broncodilatador de curta duração de ação, que se usado em excesso perde a eficácia e por isso, não deverá ser usado de forma contínua. Além disso, a sua sobredosagem pode causar taquicardia, estimulação do SNC, tremores, hiperglicemia e hipocaliemia e acidose láctica.<sup>5</sup>

Por fim, aconselhei-o a realizar a terapêutica corretamente em casa e disse-lhe que em caso de alguma dúvida ou reação adversa para não hesitar em contactar a farmácia ou o seu médico.

#### **4. Considerações Finais**

O farmacêutico tem um papel importantíssimo na promoção da saúde uma vez que, é uma fonte de conhecimento de confiança dos utentes e é a partir do seu aconselhamento que se pode promover o uso correto dos medicamentos e a eficiência do tratamento.

É à FC que a maioria das pessoas se dirigem num primeiro contacto com os profissionais de saúde e durante o meu estágio senti que esta é uma profissão desafiante pela responsabilidade que implica, mas muito gratificante porque podemos contribuir, diariamente, para a saúde de cada utente com a partilha do nosso conhecimento. Neste período tive a possibilidade de consolidar os meus conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso e desenvolver novas competências.

Resta-me agradecer à equipa da FA pela disponibilidade que sempre demonstraram em ensinar, ajudar e por terem tornado a minha experiência em FC extremamente interessante e enriquecedora. Sem dúvida que o meu percurso profissional passará por esta vertente do trabalho do farmacêutico.

## 5. Bibliografia

1. INFARMED I.P. - **Resumo das características do medicamento - RoterCysti®** [Acedido a 7 de junho 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
2. INFARMED I.P. - **Resumo das características do medicamento - Postinor®** [Acedido a 7 de junho 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
3. PACHECO, Amália *et al.* - **Recomendações sobre Contraceção de Emergência.** (2015).
4. INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Relvar Ellipta®** [Acedido a 12 de junho 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
5. INFARMED I.P. - **Resumo das características do medicamento - Ventilan®** [Acedido a 12 de junho 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

## **PARTE II**

---

### **Monografia**

“A Depressão no Idoso: Mecanismos Neuromoleculares, Abordagens  
Terapêuticas e o Papel do Farmacêutico”

Sob orientação da Professora Doutora Ana Margarida Ledo

## **Resumo**

A depressão no idoso é uma significativa preocupação de saúde pública, com grande impacto na qualidade de vida desta população. Esta é uma condição tratável que não deve ser vista como inevitável durante o envelhecimento. Destacando a alta prevalência desta condição nesta faixa etária, este trabalho apresenta uma visão sobre a epidemiologia, os fatores que contribuem para a depressão no idoso, a patogênese, os tratamentos e intervenções disponíveis e o papel do farmacêutico na depressão na população idosa. É fundamental perceber os fatores preditores e as teorias neurobiológicas por detrás do desenvolvimento e progressão desta patologia para entender e prevenir doenças mentais como esta. Os tratamentos devem ser individualizados e por isso devem conhecer-se todas as opções disponíveis, desde o tratamento farmacológico, às terapias menos convencionais. Além disso, destaca-se o papel do farmacêutico como profissional de saúde chave que pode contribuir, significativamente, para a promoção do envelhecimento saudável e desta forma melhorar o bem-estar, a saúde emocional e a qualidade de vida dos idosos com esta patologia.

**Palavras-chave:** Transtornos Depressivos; Depressão; Envelhecimento; Idoso; Patogênese; Neurobiologia; Tratamento; Farmacêutico.

## **Abstract**

Depression in the elderly is a significant public health concern with a profound impact on the quality of life in this population. It is a treatable condition that should not be viewed as inevitable during the aging process. Highlighting the high prevalence of depression in this age group, this work provides an overview of the epidemiology, factors contributing to depression in the elderly, pathogenesis, available treatments and interventions, and the role of the pharmacist in depression among the elderly population. Understanding the predictive factors and neurobiological theories behind the development and progression of this condition is crucial for understanding and preventing mental illnesses like depression. Treatments should be individualized, and therefore, it is important to be aware of all available options, ranging from pharmacological treatment to less conventional therapies. Additionally, the role of the pharmacist as a key healthcare professional is emphasized, as they can significantly contribute to promoting healthy aging and, in this way, improve the well-being, emotional health, and life quality of elderly individuals with this condition.

**Keywords:** Depressive Disorders; Depression; Aging; Elderly; Pathogenesis; Neurobiology; Treatment; Pharmacist.

## **Lista de Abreviaturas**

- 5-HIAA** Ácido 5-hidroxi-indolacético
- 5-HT** Serotonina ou 5-hidroxitriptamina
- 5-HTP** 5-hidroxi-L-triptofano
- 5-HTT** Transportador de serotonina
- AA** Ácido araquidónico
- AC** Adenilato ciclase
- ACTH** Hormona Adrenocorticotrófica
- ADT** Antidepressivo Tricíclico
- AMPA** Recetor ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico
- BDNF** Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
- BHE** Barreira hematoencefálica
- cAMP** Adenosina monofosfato cíclica
- CRF** Fator de Libertação de Corticotrofinas
- CYP2C19** Citocromo P450 2C19
- CYP2C9** Citocromo P450 2C9
- CYP3A4** Citocromo P450 3A4
- DA** Dopamina
- DAG** Diacilglicerol
- EAAT** Transportadores de aminoácidos excitatórios de aminoácidos
- EMTr** Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva
- ENV** Estimulação do nervo vago
- GABA** Ácido gama-aminobutírico
- GC** Glucocorticoide
- Glu** Glutamato
- HHA** Hipotálamo-hipófise-adrenal
- iGluR** Recetor do glutamato ionotrópicos
- IL** Interleucina
- IMAO** Inibidor da Monoamina Oxidase
- INFARMED** Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
- IP3** Inositol 1,2,4-trifosfato

**IRN** Inibidor de Recaptação de Noradrenalina

**IRSN** Inibidor seletivo da recaptação de serotonina e noradrenalina

**ISRS** Inibidor seletivo da recaptação de serotonina

**MAO** Monoamina oxidase

**mGluR** Recetor do glutamato metabotrópico

**MI** Microbiota intestinal

**MIC** Microbiota-intestino-cérebro

**MO** Microorganismos

**mTORCI** Complexo I da proteína alvo mecanístico da rapamicina

**NA** Noradrenalina

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

**NMDARs** Receptores *N*-metil-D-aspartato

**NT** Neurotransmissores

**OMS** Organização Mundial de Saúde

**P75NTR** Recetor neurotrofina 75

**PIP2** Fosfatidilinositol 4,5-bifosfato

**PKC** Proteína quinase C

**PLA** Fosfolipase A

**PLC** Fosfolipase C

**RE** Retículo endoplasmático

**SNC** Sistema Nervoso Central

**TCC** Terapia cognitivo-comportamental

**TD** Transtorno Depressivo

**TDDH** Transtorno Disruptivo da Desregulação do Humor

**TDM** Transtorno Depressivo Major

**TDP** Transtorno Depressivo Persistente

**TEC** Terapia Eletroconvulsiva

**TNF- $\alpha$**  Fator de necrose tumoral- $\alpha$

**TrKB** Recetor Tirosina Quinase B

**VDCC** Canais de cálcio dependentes de voltagem



## **I. Introdução**

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), Saúde define-se como “estado de completo bem-estar físico, mental e social e não meramente a ausência de doença ou enfermidade”.<sup>1</sup> Além disso, é importante reforçar que a saúde mental é mais do que apenas a ausência de transtornos ou deficiências mentais, é um estado de bem-estar em que o indivíduo consegue lidar com o *stress* normal da sua vida, realizando as suas tarefas e trabalhos produtivamente.

Estima-se que mais de 280 milhões de pessoas sofrem de depressão, o que equivale a cerca de 4,4% da população mundial. Este é um tipo de transtorno mental altamente prevalente que afeta o humor ou os sentimentos. A sua incidência tem vindo a aumentar ao longo dos anos, principalmente, em países em que os salários são baixos e onde a esperança média de vida é cada vez mais elevada.

Aliado ao aumento das doenças mentais, assistimos diariamente ao envelhecimento populacional e, por consequência, ao aumento da população idosa. A prevalência de perturbações psiquiátricas nesta faixa etária merece atenção, uma vez que representa 10-25% dos casos. Podem surgir em qualquer faixa etária ou ter a primeira manifestação já em idade geriátrica.

Importa perceber como surge este tipo de doença e quais as limitações da utilização de fármacos na idade geriátrica pelos riscos que acarreta, pelos efeitos adversos inerentes e pelas interações farmacológicas. Sabe-se que existem muitas limitações na prescrição de antipsicóticos, antidepressivos, benzodiazepinas e hipnóticos não benzodiazepínicos. No entanto, muitos idosos têm indicação para realizar estas terapêuticas.

## **2. Transtorno depressivo**

O transtorno depressivo (TD), ou depressão, é uma condição de saúde mental caracterizada por uma combinação de sintomas cognitivos, emocionais e físicos que afetam a qualidade de vida e o bem-estar.

É uma condição persistente e debilitante que envolve alterações de humor e perda do interesse pelas atividades do dia-a-dia. Pode afetar e causar sofrimento com prejuízos no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo que sofre esta condição. A sua duração pode ser longa, afetando a capacidade de lidar com a sua vida diária e em casos mais graves pode mesmo levar ao suicídio.

Existem vários tipos de TD, mas segundo os dados do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria, os de maior

prevalência são o Transtorno Disruptivo da Desregulação do Humor (TDDH), o Transtorno Depressivo Major (TDM) e o Transtorno Depressivo Persistente (TDP).<sup>2</sup>

A característica mais marcante do TDDH é a irritabilidade crónica grave que, clinicamente, se manifesta por explosões de raiva e por humor persistente irritável ou zangado. As manifestações de raiva podem ser verbais ou comportamentais, como por exemplo, sob a forma de agressão contra o próprio ou contra outros, que ocorrem com bastante frequência em resposta à frustração. Já no que diz respeito ao humor irritável ou zangado é visível durante a maior parte do dia e praticamente todos os dias.<sup>2</sup>

Para diagnosticar TDM devem verificar-se pelo menos 5 dos seguintes sintomas, durante um período de 2 semanas. Um dos sintomas que deve verificar-se, obrigatoriamente, é o humor deprimido quase todos os dias, na maior parte do dia (e.g. sente-se triste, sem esperança, com uma sensação de vazio) e o outro, a perda de interesse ou prazer pelas atividades do dia-a-dia. Os outros 3 sintomas poderão ser perda ou ganho de peso, redução ou aumento do apetite, insónia ou hipersónia, agitação ou lentidão psicomotora, fadiga e diminuição da energia, sentimentos de inutilidade ou culpa, falta de capacidade de concentração, pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida ou até mesmo tentativa de suicídio.<sup>2</sup>

Finalmente, o TDP, ou Distímia, é a forma persistente ou crónica de depressão. Os sintomas são semelhantes aos do TDM, mas tendem a ser menos intensos, no entanto mais prolongados no tempo. Devem observar-se por um período mínimo de 2 anos que podem ter intervalos sem sintomas inferiores a 2 meses.<sup>2</sup>

### **3. Epidemiologia**

Relativamente, à prevalência, incidência e distribuição da depressão, segundo a OMS esta é uma das doenças mentais mais comuns a nível mundial, que afeta cerca de 280 milhões de pessoas, 3,8% da população mundial, incluindo 5% de adultos e 5,7% dos adultos com mais de 60 anos.<sup>3</sup> O seu desenvolvimento depende de vários fatores preditores de TD, que interagem entre si e que contribuem para o agravamento desta condição. Estes podem ser divididos em vários grupos: sociodemográficos, comportamentais e saúde.

Os fatores sociodemográficos incluem:

- i. Sexo – TDM é mais comum nas mulheres do que nos homens, incluindo mulheres grávidas ou a amamentar, sendo que esta diferença permanece em idade geriátrica; alterações no controlo hormonal do sistema reprodutor que podem ocorrer no

ciclo menstrual, no pós-parto e durante a menopausa aumentam a vulnerabilidade da mulher à depressão.<sup>4-7</sup>

- ii. Idade – TDM podem ocorrer ao longo de toda a vida, desde a infância até à terceira idade, mas a maioria dos estudos mostram que a sua incidência prevalece em grupos de idade avançada.<sup>6</sup>
- iii. Nível de escolaridade – indivíduos analfabetos e com nível de escolaridade baixo têm maior risco de desenvolver sintomas depressivos;<sup>6</sup> além disso, a falta de acesso à educação pode causar uma sensação de injustiça e de exclusão social.
- iv. Estado civil – um divórcio predispõe para um estado depressivo.<sup>6</sup>
- v. Apoio social – baixo suporte social pode ser considerado um fator de risco para a saúde de um indivíduo.
- vi. Situação socioeconómica – o baixo nível socioeconómico e a falta de estabilidade financeira, causam *stress* e sentimentos de desesperança; as desigualdades sociais refletem-se na falta de acesso a serviços de saúde, o que dificulta o diagnóstico e o tratamento adequado, podendo levar ao agravamento dos sintomas depressivos.
- vii. Situação laboral – o desemprego, a falta de estabilidade no trabalho e as condições laborais adversas afetam, igualmente, a saúde mental.
- viii. Local onde vive e com quem vive – o isolamento favorece o desenvolvimento de problemas psiquiátricos.

Quanto aos fatores comportamentais, incluem:

- i. Estado nutricional – existe uma relação bidirecional entre o estado nutricional e a depressão dado que um estado desnutrido aumenta a probabilidade de desenvolver um TD e por outro lado, um TD pode debilitar e desnutrir um indivíduo saudável.<sup>8</sup>
- ii. Exercício físico – muitos estudos têm fornecido evidências da relação entre exercício físico e TDM em idosos; idosos que realizam vários tipos de exercício físico têm menor probabilidade de desenvolver um TD.

Finalmente, no que diz respeito aos fatores de saúde, falamos de:

- i. Doenças crónicas – a qualidade de vida é comprometida pela quantidade de doenças crónicas que uma pessoa possui (e.g. cardiovasculares, diabetes e hipertensão) e estas influenciam o desenvolvimento de um TD; muitos dos doentes são polimedicados, o que dificulta o diagnóstico e o tratamento da depressão devido às interações farmacológicas.
- ii. Capacidade cognitiva – muitos estudos mostram que o comprometimento da capacidade cognitiva pode levar ao isolamento e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de um TD.<sup>9</sup>

#### 4. Transtornos depressivos no idoso

A depressão é um dos transtornos mentais mais comuns na população idosa, isto é, em pessoas com mais de 65 anos. Tendo em conta que a prevalência da depressão nesta faixa etária é de 14,4% da população portuguesa, segundo dados do “*Our World in Data*”, é urgente perceber porque é que os idosos são um grupo com maior risco de desenvolver esta condição e quais os fatores que desencadeiam estes transtornos nesta população específica.

Considerando os dados do Instituto Nacional de Estatística de Portugal e do PORDATA, a população idosa em Portugal representa 23,8% da população portuguesa<sup>10</sup> e a sua esperança média de vida é de 81 anos<sup>11</sup>. 11,7% da população idosa não tem qualquer nível de escolaridade e cerca de 52,1%, a maioria, tem apenas o 1º ciclo do ensino básico<sup>12</sup>. Aproximadamente, 25% dos idosos vivem sozinhos, sobretudo em regiões do interior do país, com elevado índice de envelhecimento. A estas características acresce o facto de o rendimento deste grupo etário ser, na sua generalidade, rendimento baixo e o suporte intergeracional não existir ou ser à distância.<sup>13</sup> Ora, estamos perante um perfil de vulnerabilidade que, naturalmente, condiciona a qualidade de vida da população idosa tornando-a mais suscetível ao isolamento e por isso, a problemas de saúde mental.<sup>13</sup>

O envelhecimento consiste numa sucessão de modificações morfológicas, fisiológicas e psicológicas. É um processo condicionado por diversos fatores externos (estilo de vida, contexto social e cultural, nível de educação, ambiente em que o idoso vive) mas também por fatores internos (herança genética, estado de saúde).

De um modo geral, com o passar da idade e com todos os acontecimentos marcantes característicos desta fase, como as mudanças na vida familiar e profissional, podem surgir sentimentos de solidão e desânimo que aumentam a probabilidade de surgimento de episódios depressivos. Como os sintomas não são específicos, o diagnóstico é muitas vezes subestimado e a depressão acaba por não ser tratada, ou porque se confundem com os sintomas associados a outras doenças, ou porque se atribuem ao processo natural de envelhecimento. No entanto, não é correto encarar as doenças mentais na população geriátrica como uma consequência do envelhecimento natural. Muito menos estereotipar o envelhecimento como algo negativo e os idosos como pessoas tristes e deprimidas. É fundamental dar a atenção necessária e individualizada a cada idoso para prevenir esta condição. O grande desafio para o idoso passa por melhorar o seu estilo de vida e pela criação de hábitos saudáveis.

Embora os sintomas da depressão sejam conhecidos, os mecanismos moleculares subjacentes à sua fisiopatologia e progressão permanecem desconhecidos e indetetáveis

durante a vida, pois não existe nenhum biomarcador válido e específico ou dispositivos de imagem disponíveis até o momento.<sup>14</sup>

## 5. Neurobiologia da Depressão

Como não existem biomarcadores específicos ou dispositivos de imagem que detetem a presença desta patologia, a sua identificação é muito difícil e muitas vezes indetetável. Os resultados de estudos *post-mortem* do cérebro são muitas vezes inconclusivos porque não existe nenhuma anormalidade neuroanatômica ou neuroquímica consistente e transversal.

Foram sim observadas alterações nos níveis das catecolaminas que são monoaminas, tais como a dopamina (DA), adrenalina, noradrenalina (NA), indolamina e 5-hidroxitriptamina ou serotonina (5-HT). Por isso, a teoria mais aceite é a “Teoria das Monoaminas” que propõe que a depressão tem origem numa deficiência funcional de catecolaminas.<sup>15</sup>

No entanto, os resultados de muitas investigações da última década mostram que a patofisiologia dos TD está para além da hipótese das monoaminas e que a depressão é influenciada também por fatores genéticos, endócrinos e neurotróficos. Foram ainda sugeridas outras hipóteses para explicar a redução do volume cerebral tais como a toxicidade dos glucocorticoides e do glutamato, a redução do fator neurotrófico e ainda, a redução da neurogénese.

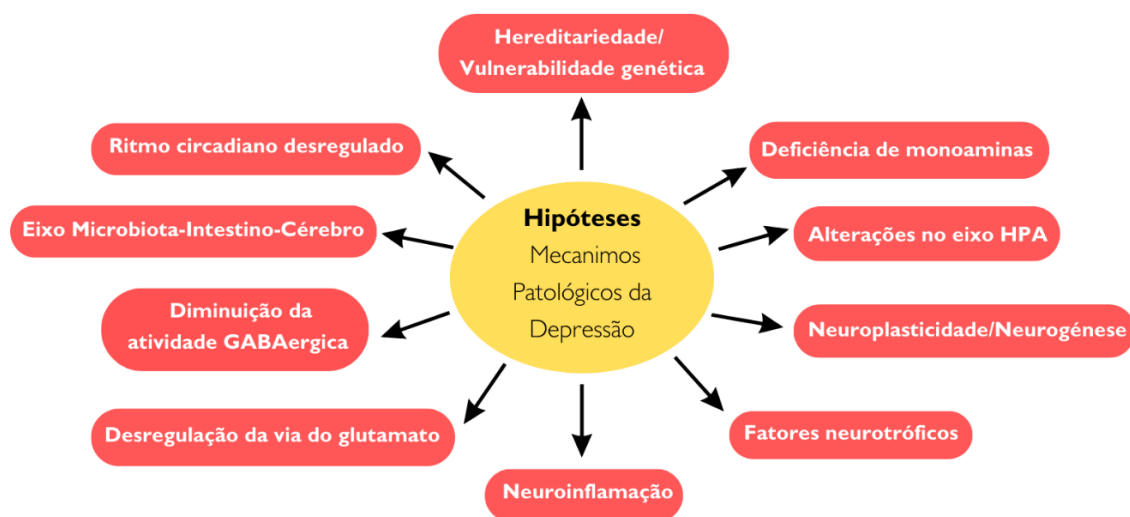


Figura I: Hipóteses sobre os mecanismos patológicos da depressão.

### 5.1 Hereditariedade ou Vulnerabilidade Genética

Existe uma baixa possibilidade de que um transtorno neuropsiquiátrico seja herdado de forma autossômica dominante durante três gerações sucessivas de uma família. A probabilidade de hereditariedade de uma depressão está num intervalo de 31%-42% e depende tanto dos fatores genéticos como ambientais.<sup>16</sup>

No entanto, as investigações no campo da genética psiquiátrica não têm sido satisfatórias de uma maneira geral, visto que não foram encontradas variantes genéticas com grandes implicações na patogênese das doenças mentais. Na maioria destas doenças, o fenótipo é muito complexo e não conseguem dados consistentes entre os doentes.<sup>17</sup>

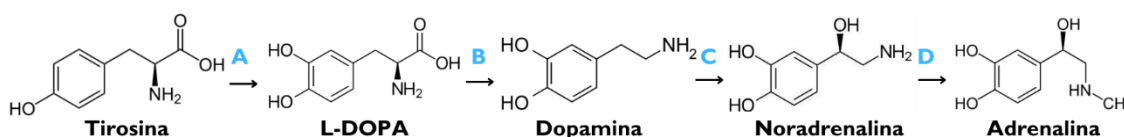
Nenhum gene é suficiente para explicar um TD uma vez que cada gene contribui com uma pequena fração para o risco genético total e a sua heterogeneidade é complexa, o que significa que o conjunto de genes podem predispor indivíduos a síndromes semelhantes que não se conseguem distinguir clinicamente.<sup>17</sup>

## 5.2 Deficiência das monoaminas

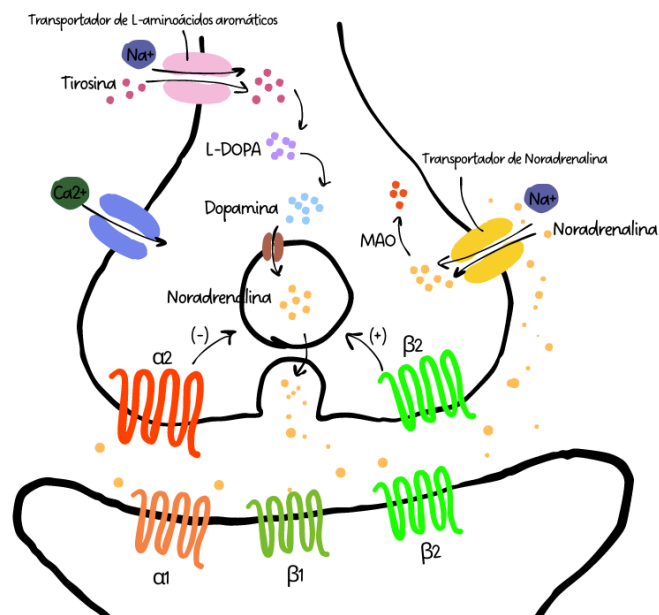
Uma das hipóteses mais consistentes é a “Teoria das monoaminas” que sugere que a patogênese da depressão está associada a uma deficiência de neurotransmissores (NT).<sup>18; 19</sup> Esta teoria é suportada pelas evidências de que os Antidepressivos Tricíclicos (ADT) e os Inibidores da Monoamina Oxidase (iMAO) aumentam a disponibilidade destes NT na fenda sináptica ao inibir a recaptação destes NT e a ação da monoamina oxidase (MAO).

A MAO é uma enzima que catalisa a desaminação de vários substratos de amina como a DA, NA e 5-HT. Estes têm papéis fundamentais no bom funcionamento do cérebro e as evidências sugerem que a depressão está associada a uma deficiência na via noradrenérgica e serotoninérgica.

A NA é sintetizada a partir da hidroxilação da tirosina pela enzima tirosina hidroxilase. Uma vez sintetizada, é armazenada em vesículas e libertada na membrana sináptica por exocitose. A sua libertação é regulada pelos recetores adrenérgicos. A ativação dos recetores pré-sinápticos  $\alpha_2$ -adrenérgicos inibe a libertação da NA, enquanto a ativação dos recetores pré-sinápticos  $\beta_2$ - adrenérgicos estimula a sua libertação. No final, é recapturada pelos seus transportadores voltando para ao terminal pré-sináptico onde pode ser armazenada ou metabolizada pela MAO.<sup>20</sup>



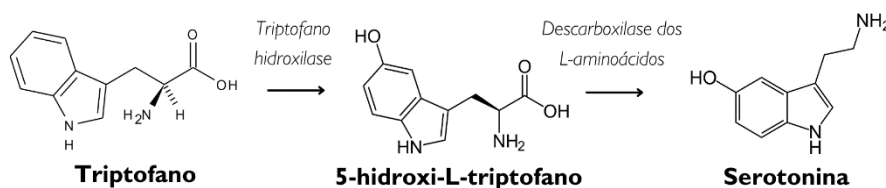
**Figura 2:** Mecanismos de síntese da dopamina, noradrenalina, adrenalina. Legenda: (A) - *Tirosina hidroxilase*; (B) - *Descarboxilase dos L-aminoácidos*; (C) - *Dopamina beta-hidroxilase*; (D) - *Feniletanolamina N-metiltransferase*



**Figura 3:** Neurotransmissão Noradrenérgica

Este NT participa no controlo de vários comportamentos e sistemas, tais como a atenção, a memória, a resposta ao stress, o ciclo circadiano, a tomada de decisões e a ativação do sistema nervoso simpático. Se por um lado, o seu aumento pode produzir estados de hiperatividade, ansiedade e insónia, por outro, a sua diminuição pode levar à perda do foco e da atenção. Por isso, aumentar a ação da NA inibindo a sua recaptação melhora os sintomas de indivíduos deprimidos.<sup>20</sup>

A 5-HT é outra catecolamina, sintetizada a partir do triptofano, um aminoácido essencial, que é convertido em serotonina através de várias reações. Primeiramente, é hidrolisado a 5-hidroxi-L-triptofano (5-HTP) por ação da enzima triptofano hidroxilase que existe em duas isoformas, uma responsável pela síntese da serotonina não neuronal e outra ao nível neuronal. Depois ocorre uma reação de descarboxilação por ação da enzima descarboxilase dos L-aminoácidos que converte o 5-HTP em 5-HT. No sistema nervoso central, a 5-HT é armazenada em grânulos secretores e libertada nas sinapses dos neurónios serotoninérgicos.



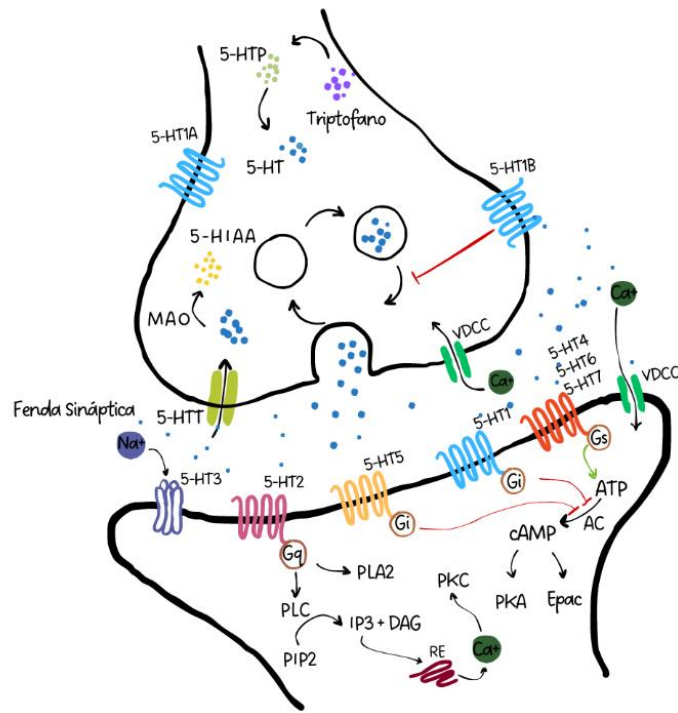
**Figura 4:** Mecanismo de síntese da serotonina.

Quanto aos seus recetores, existem pelo menos 7 tipos de recetores (5-HT<sub>1-7</sub>) compostos por vários subtipos que estão amplamente distribuídos pelo SNC e periférico. Estes são recetores de membrana acoplados à proteína G que ativam a cascata do segundo mensageiro como a adenosina monofosfato cíclica (cAMP), exceto o 5-HT<sub>3</sub> que é um canal iónico.<sup>21</sup>

A ativação de recetores 5-HT<sub>1</sub> e 5HT<sub>5</sub> resulta na inibição da adenilato ciclase (AC) através da proteína Gi, inibindo a acumulação do cAMP. Além disso, a ligação da 5-HT aos 5-HT<sub>1</sub> desencadeia outras vias de sinalização, como a via da fosfolipase C (PLC) que é a enzima responsável pela hidrólise do fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP<sub>2</sub>) em inositol 1,2,4-trifosfato (IP<sub>3</sub>) e diacilglicerol (DAG). O IP<sub>3</sub> mobiliza cálcio do retículo endoplasmático (RE) que vai ativar a proteína quinase C (PKC), que também pode ser ativada pelo DAG. As PKC fosforilam proteínas que regulam as funções celulares. Os recetores 5-HT<sub>2</sub> acoplam, principalmente, proteínas Gq que ativam a via PLC e a fosfolipase A (PLA) que liberta o ácido araquidónico (AA) dos fosfolípidos. Este AA é o precursor dos ácidos gordos eicosanóides e dos leucotrienos que participam em funções como a transdução da sinalização, a plasticidade sináptica, a regulação dos canais iónicos, a neurosecreção e, possivelmente, a inibição pré-sináptica. Os recetores 5-HT<sub>2A</sub> são capazes de acoplar com os canais de cálcio dependentes de voltagem (VDCC) e de aumentar o influxo de Ca<sup>2+</sup>. Já os recetores 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub> e 5-HT<sub>7</sub>, através da proteína Gs, regulam positivamente a enzima AC, elevando os níveis de cAMP pós-sináptico. Este cAMP ativa a PKA e um fator de troca de nucleótidos guanina, o Epac. A ativação destes recetores é importante na regulação da transmissão sináptica, na excitabilidade neuronal e na neuroproteção. Finalmente, os 5-HT<sub>3</sub>, os únicos recetores ionotrópicos da 5-HT, são permeáveis por catiões como o cálcio, o sódio e o potássio, que quando ativados causam uma resposta excitatória nos neurónios.

Acredita-se que há uma autorregulação da libertação das vesículas de 5-HT através dos recetores 5-HT<sub>1B</sub> pré-sinápticos. No que toca à 5-HT que fica livre na fenda sináptica, esta é recaptada pelos transportadores de serotonina (5-HTT) e volta ao terminal pré-sináptico onde é metabolizada pela MAO que a converte em ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) por desaminação.





**Figura 5:** Sinapse serotoninérgica.

Este NT tem funções de grande importância. No cérebro, a 5-HT desempenha um importante papel na regulação das emoções, motivação, memória e aprendizagem.<sup>22</sup> Quando os seus níveis estão normais, o indivíduo sente concentração, estabilidade emocional e calma. Por outro lado, níveis baixos estão associados a depressão e são muitos os estudos que demonstram que indivíduos deprimidos apresentam níveis baixos de 5-HT e do seu precursor, o triptofano. Existem antidepressivos que inibem a recaptção da 5-HT da fenda sináptica para que esta esteja disponível durante mais tempo e possa atuar no neurónio pós-sináptico. No trato gastrointestinal, a serotonina pode regular a motilidade intestinal e controlar o apetite. Além disso, desempenha um papel importante na qualidade do sono uma vez que é necessária para produzir a melatonina, que regula o ritmo circadiano. Tem também um papel importante na regulação da resposta ao *stress* através do *feedback* retroativo do eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Como o efeito neurotóxico do *stress* reduz a neurogénese da região límbica, potencia o surgimento de sintomas depressivos.<sup>23; 24</sup>

Assim, os sistemas noradrenérgico e serotoninérgico desempenham papéis cruciais no controlo do circuito afetivo relacionado com distúrbios mentais como a depressão. Sabe-se que nesta doença existe um descontrolo destes NT que parece resultar da interação de várias condicionantes. A predisposição genética, influências ambientais e o descontrolo do sistema límbico podem causar aqueles que são os sintomas característicos desta patologia.<sup>25</sup> Por isso, a patogénese da depressão está muito além do “simples” mecanismo da monoamina oxidase.

### **5.3 Alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal**

O eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal é o principal sistema de resposta neuroendócrino ao *stress*, que há muito que é considerado um fator de risco significativo para o desenvolvimento de uma depressão e, como referido anteriormente, está muitas vezes envolvido no início dos episódios depressivos. Sabe-se que 40-60% dos doentes com depressão têm uma desregulação no eixo HHA.<sup>26</sup>

Primeiramente, importa definir aquilo que se entende como *stress*. Refere-se a um estado de ameaça real ou percebida à homeostase na presença de estímulos perturbadores. Para responder a estes estímulos e manter a homeostase são ativados os sistemas endócrino, nervoso e imunológico. As estruturas que medeiam a resposta ao *stress* localizam-se no SNC e nos tecidos periféricos, mais precisamente, no núcleo paraventricular do hipotálamo, no lobo anterior da hipófise e na glândula adrenal. O conjunto destas estruturas é referido como o eixo HHA. Além deste eixo, os sistemas simpático e parassimpático também participam na manutenção desta homeostase.<sup>27</sup>

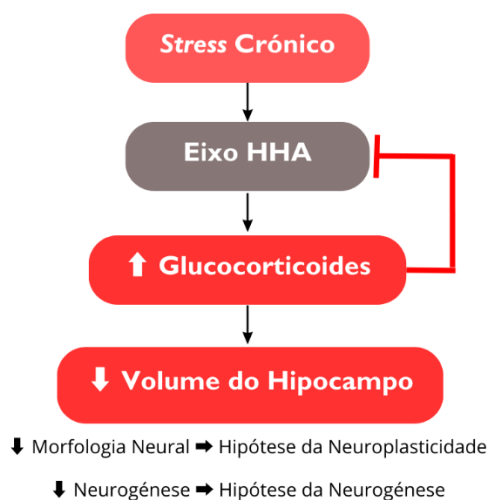
A atividade deste eixo é dominada pela vasopressina e pelo fator de libertação de corticotrofinas (CRF) do hipotálamo, o principal regulador deste eixo<sup>27</sup>. O CRF é libertado em resposta ao *stress* pelas veias porta da hipófise que ligam à glândula adrenal. Quando o CRF se liga aos seus recetores, a hipófise induz a libertação da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) na circulação. A ACTH estimula a secreção de glucocorticoides (GC), como o cortisol, no córtex da glândula adrenal.<sup>18</sup> Desta forma, os níveis de GC no sangue e no líquido cefalorraquidiano ficam aumentados, o que inibe a atividade do eixo HHA ao nível do hipotálamo e da hipófise.<sup>27</sup>

Como os GC inibem o eixo HHA, inibem o controlo do *stress*, o que significa que são mediadores da falha no controlo negativo do eixo, o que parece estar associado ao TDM. Outra das consequências desta desregulação é a diminuição do volume do hipocampo em doentes com TDM comparativamente com indivíduos saudáveis. Por isso, o hipocampo parece ter um papel importante na patogénese da TDM e o melhor entendimento deste mecanismo poderá ajudar a desenvolver novos alvos terapêuticos dos antidepressivos.<sup>28</sup> Posto isto, têm surgido novas hipóteses como a da neuroplasticidade/neurogénese relacionada com o eixo HHA.

### **5.4 Hipótese da neuroplasticidade/neurogénese**

A hipótese da neuroplasticidade sugere que o descontrolo do equilíbrio *stress*/GC induz atrofia dos neurónios no hipocampo. Enquanto a hipótese da neurogénese sugere que

esse desequilíbrio *stress*/GC diminui o número das células precursoras no *dentate gyrus* e, conseqüentemente, de novos neurónios. De uma forma ou de outra, há uma diminuição do volume do hipocampo que é suportada pelo decréscimo dos fatores neurotróficos que regulam a plasticidade em doentes adultos com TDM.<sup>28</sup>



**Figura 6:** Hipótese da Neuroplasticidade/Neurogênese.

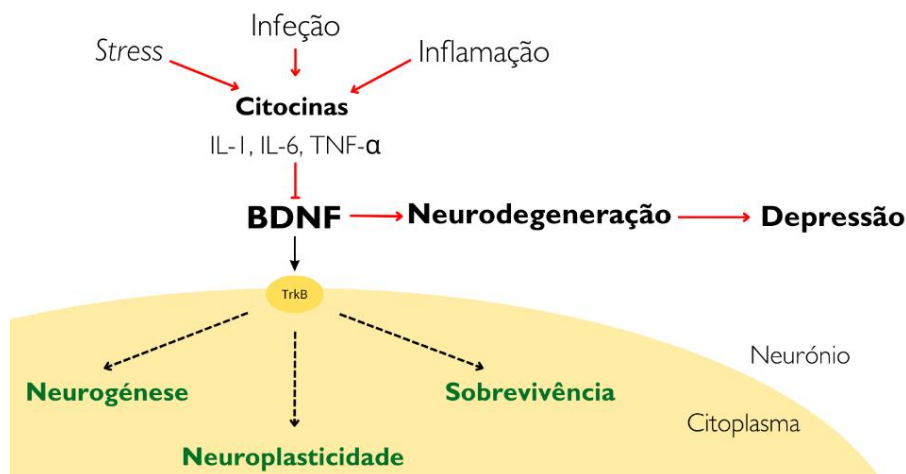
## 5.5 Fatores neurotróficos

Os fatores neurotróficos ou neurotrofinas são fatores de crescimento cruciais no desenvolvimento e plasticidade dos neurónios. Incluem o Fator de Crescimento do Nervo, o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), a Neurotrofina-3 e a Neurotrofina-4 que são sintetizadas como proneurotropinas que depois são convertidas na sua forma ativa. Têm especificidade para os recetores tirosina-quinase e não específica para os recetores neurotrofina 75 (p75NTR).<sup>29</sup>

Todas elas estão relacionadas com a neuroplasticidade e neurogênese, mas uma hipótese já bem consolidada está relacionada com o BDNF, que está amplamente distribuído pelo SNC e no sistema nervoso periférico.<sup>30</sup> Tem um papel crucial no crescimento, diferenciação e sobrevivência dos neurónios e na sua estrutura e plasticidade. Por este motivo, está relacionado com alterações patológicas em áreas do cérebro relacionadas com a depressão e tem atraído muita atenção porque parece explicar a perda de volume do cérebro que se verifica em doentes com esta patologia.<sup>31</sup>

Consoante o seu estado de maturação, ativa o recetor Tirosina Quinase B (TrKB) ou o p75NTR dos neurónios. Se estiver no estado maturo, ativa o TrKB e, desta forma, promove a diferenciação, a transcrição de genes e sobrevivência neuronal, a estabilização dos axónios e das dendrites contribuindo para a estabilização das sinapses. Se, por outro lado, o BDNF estiver na sua forma não-ativa, ativa os p75NTR que levará à morte celular programada do neurónio.<sup>30</sup>

Dentro da célula nervosa, o BDNF ativa diferentes vias que regulam os processos de neurogênese, neuroplasticidade e a sobrevivência do neurônio. O que acontece em situações de stress, infecção ou inflamação é que o BDNF é inibido e por isso não ativa estas vias, levando à diminuição da neuroplasticidade e da neurogênese e dificultando a sobrevivência destas células. Como consequência desta inibição, aumenta a neurodegeneração que pode causar transtornos psíquicos, como a depressão.



**Figura 7:** Hipótese do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF).

Apesar de ainda não se saber o seu mecanismo exato, existem muitos estudos que demonstram que o stress desregula a neurogênese e leva à atrofia de estruturas límbicas, particularmente, no hipocampo e no córtex pré-frontal.<sup>30; 32</sup> O que conduz à diminuição dos níveis de BDNF. Por isso, aquilo que se pode inferir é que o stress modula a expressão do BDNF. No entanto, existem outras vias de sinalização que alteram esta modulação.

## 5.6 Desregulação da via do glutamato

O glutamato (Glu) é um aminoácido não essencial que pode ser sintetizado de duas diferentes formas. Ou através do Ciclo de Krebs a partir do  $\alpha$ -cetogluturato ou a partir de outros aminoácidos como a glutamina.

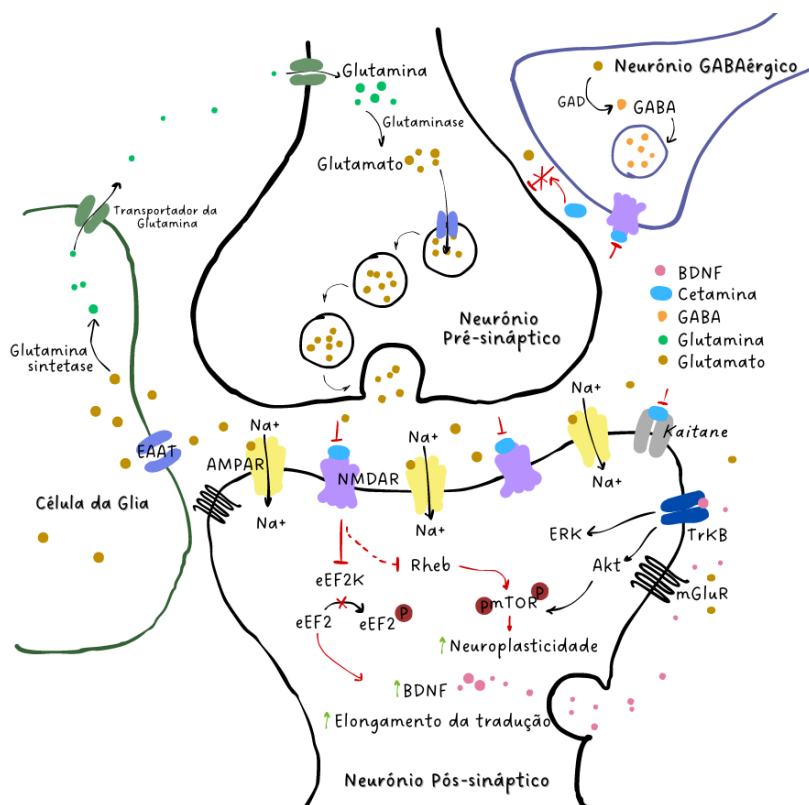
É o NT excitatório mais abundante no cérebro, estando implicado na plasticidade sináptica, em processos cognitivos e de recompensa, bem como em processos emocionais.<sup>33</sup> Múltiplos estudos evidenciam que uma desregulação da sinalização glutamatérgica está associada à depressão e que este NT se encontra aumentado no sangue<sup>34</sup>, no líquido cefalorraquidiano e no cérebro de doentes com TDM.<sup>18</sup>

Na sinalização normal do Glu, um potencial de ação leva à despolarização da membrana pré-sináptica, o que induz a libertação por exocitose na fenda sináptica, das vesículas que o contêm. Já na fenda sináptica, este liga-se a recetores de glutamato ionotrópicos (iGluRs) e

metabotrópicos (mGluRs) que se localizam na membrana pós-sináptica. Os recetores iGluRs são os recetores *N*-metil-D-aspartato (NMDARs), os de ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA) e os *kainate*. Esta neurotransmissão é importante na comunicação entre os neurónios, na libertação de fatores de crescimento como o BDNF e ainda, na modulação da plasticidade sináptica. Posteriormente, o Glu é removido da fenda sináptica pelo transportador de aminoácidos excitatórios (EAAT) dependentes de sódio, localizados na membrana de células da glia, nomeadamente astrócitos, onde é convertido em glutamina pela enzima glutamina sintetase, perdendo as suas capacidades excitatórias. A glutamina volta para o terminal pré-sináptico onde é convertida novamente em Glu.<sup>35</sup>

A desregulação desta via pode ser causada a 4 níveis diferentes. Através do aumento da libertação pré-sináptica deste NT, pela alteração da expressão dos iGluRs, pela libertação direta do Glu da célula de glia ou por uma inabilidade de remover este NT da fenda sináptica. Isto leva ao aumento do Glu e, conseqüentemente, a uma excitação excessiva dos seus recetores. Esta desregulação tem efeitos neurotóxicos que promovem o desenvolvimento de inúmeras doenças neurológicas. Por isso, o bloqueio da função dos NMDARs tem um efeito antidepressivo e de proteção dos neurónios do hipocampo de anormalidades morfológicas induzidas pelo *stress*.

Existe evidência de que antagonistas dos NMDARs, como a cetamina, têm efeitos antidepressivos profundos e rápidos em modelos animais e nos sintomas de pacientes depressivos.<sup>18</sup> Admite-se que a cetamina atua através do antagonismo dos NMDARs dos neurónios GABAérgicos. Este bloqueio leva à desinibição das células piramidais, que resulta num aumento transitório da libertação de glutamato. Como consequência da libertação do glutamato, eleva a estimulação dos AMPAR, dá-se uma despolarização e o influxo de  $Ca^{2+}$ . Esta despolarização induz o aumento da sinalização neurotrófica, como a libertação do BDNF e ativação do complexo I da proteína alvo mecanístico da rapamicina (mTORCI). A ativação do mTORCI eleva a síntese de proteínas sinápticas<sup>36</sup> e assim dá-se a recuperação da função sináptica nestas regiões cerebrais envolvidas na regulação do humor e comportamento emocional. A recuperação da neurotransmissão dopaminérgica nas regiões cerebrais envolvidas na recompensa e motivação, e a diminuição da estimulação de regiões cerebrais envolvidas na anedonia pode contribuir para a resposta rápida.<sup>37</sup>



**Figura 8:** Neurotransmissão Glutamatérgica e o efeito da Cetamina (antagonista dos recetores NMDA).

Apesar do potencial de abuso e toxicidade, a cetamina representa um agente terapêutico atraente, e um protótipo para a descoberta de novos fármacos.<sup>36</sup> Por isso, a *Janssen-Cilag International NV* desenvolveu uma solução de pulverização nasal de escetamina (cujo nome comercial é Sparvato<sup>®</sup>), o enantiômero-S da cetamina racêmica, antagonista não-seletivo, não competitivo dos NMDARs. Este medicamento está indicado em associação com um inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS) ou um inibidor seletivo da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), em adultos com TDM resistente ao tratamento, que não responderam a pelo menos dois tratamentos diferentes com antidepressivos no episódio depressivo atual moderado a grave. Está indicado em tratamento agudo de curta duração para a redução rápida de sintomas depressivos que de acordo com o parecer clínico constitui uma urgência psiquiátrica.<sup>37</sup>

No entanto, os efeitos dos antidepressivos à base de glutamato requerem mais estudos uma vez que são necessários estudos de segurança e eficácia para que seja possível fazer uma análise de risco-benefício do uso destes fármacos na depressão.<sup>38</sup>

Posto isto, a teoria do glutamato na depressão sugere que um desequilíbrio entre os sistemas inibitório e excitatório pode desenvolver sintomas depressivos. Desta forma é

importante perceber como sucede a desregulação deste equilíbrio entre o Glu e o Ácido gama-aminobutírico (GABA).

### **5.7 Diminuição da atividade GABAérgica**

Com a função contrária do Glu, o GABA é o principal neurotransmissor inibidor do SNC. É sintetizado a partir do Glu que sofre uma descarboxilação por ação da descarboxilase do glutamato e forma-se o GABA, que é transportado numa vesícula. Quando o potencial de ação chega ao terminal do neurónio, são ativados os canais de  $Ca^{2+}$  e é induzida a libertação do GABA por exocitose na fenda sináptica. Nesta altura, pode ligar-se aos seus recetores que são de dois tipos:  $GABA_A$  e  $GABA_B$ .<sup>18</sup>

Vários estudos têm demonstrado que doentes com depressão têm defeitos na neurotransmissão do GABA e que apresentam menores níveis deste NT no cérebro comparativamente com indivíduos saudáveis. Além disso, existem estudos que demonstram o decréscimo da descarboxilase do glutamato, a enzima catalisadora da transformação do Glu em GABA, o que explica o aumento da concentração do Glu e a conseqüente diminuição do GABA por falta ou disfunção desta enzima conversora. Posto isto, é possível inferir que o desequilíbrio funcional entre os sistemas glutamatérgico e GABAérgico contribuirá para a patofisiologia da depressão.<sup>18</sup>

Desta forma, o sistema GABA pode induzir atividade depressiva e por isso, os agonistas dos recetores  $GABA_A$  são considerados potenciais candidatos a antidepressivos.

### **5.8 Neuroinflamação**

Outra das hipóteses que tem atraído atenção, é a hipótese da neuroinflamação que, apesar do mecanismo não estar completamente esclarecido, sugere que há interações entre a via inflamatória e a neurotransmissão e que está envolvida na patogénese e nos processos patofisiológicos da depressão.<sup>39</sup>

Estudos recentes mostram que indivíduos com doenças autoimunes, infeções, dietas pouco nutritivas, que não realizam atividade física ou com predisposição genética são mais propensos a desenvolver uma depressão.<sup>40</sup> Com base nisto, a comunidade científica tem tentado explicar a teoria da neuroinflamação que depende de muitos fatores.

Os estudos têm demonstrado que muitos indivíduos com TD apresentam os marcadores de inflamação aumentados no sangue e no líquido cefalorraquidiano, tais como as interleucinas (IL) – IL-6, IL-10, IL-13 e IL-18 – e o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), em comparação com indivíduos saudáveis.<sup>41</sup> Estas são capazes de atravessar a barreira

hematoencefálica (BHE) e atuar, diretamente, nos astrócitos, nas células estromais e nos neurónios. Além das citocinas, também as células do sistema imunológico, como os monócitos, atravessam a barreira hematoencefálica (BHE) através de transportadores específicos. Estas citocinas atuam nos seus alvos, provocando alterações nos sistemas neuroendócrino, das monoaminas e do *stress* oxidativo alterando a plasticidade dos neurónios e promovendo comportamentos depressivos. É gerado um ciclo vicioso que produz cada vez mais inflamação e que piora os sintomas.

Existe uma relação desta via com a via do glutamato, uma vez que o glutamato aumentado irá intensificar a resposta das células da microglia e dos macrófagos que, conseqüentemente, produzem mais citocinas e quimiocinas (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , ácido araquidónico e ácido quinolínico) que contribuem para a formação de radicais livres. Estes vão causar a peroxidação dos lípidos e a peroxinitrite que levam à disfunção mitocondrial. Esta constitui uma interação complexa entre o sistema imune central e periférico.

## **5.9 Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro**

A microbiota intestinal (MI) é vista, cada vez mais, como a chave reguladora do SNC na manutenção da homeostase fundamental para a manutenção das funções metabólicas e imunológicas. Por outro lado, o cérebro influencia a composição da MI através de sinais neuroendócrinos, à qual se dá o nome de eixo microbiota-intestino-cérebro (MIC). Este equilíbrio bidirecional é importante na neurogénese para a preservação da BHE e para evitar a neuroinflamação, que como mencionado mais acima é característica desta doença.<sup>42</sup>

A microbiota define-se como o conjunto de microrganismos (MO) que vivem num determinado ambiente, como o intestino. Na microbiota do trato intestinal é possível encontrar mais de 100 triliões destes seres vivos<sup>43</sup> que, naturalmente, influenciam vários mecanismos biológicos e têm funções metabólicas, protetoras e estruturais. Nomeadamente, a obtenção de energia e nutrientes dos alimentos, o balanço da composição entre bactérias benéficas e oportunistas, a biossíntese de biomoléculas (NT, vitaminas, aminoácidos e lípidos), o desenvolvimento da mucosa intestinal, a secreção de compostos antimicrobióticos e a resposta inata e adaptativa do sistema imunológico.<sup>44</sup> A composição da MI é única de indivíduo para indivíduo e varia ao longo da idade. É constituída por bactérias, fungos, protozoários e vírus.<sup>42</sup>

No intestino de um adulto saudável, as bactérias Firmicutes são as mais abundantes, seguidas das Bacteroidetes.<sup>44</sup> Existe uma grande variedade de MO que colonizam a muscosa intestinal que mantêm a integridade da barreira epitelial intestinal e produzem vários



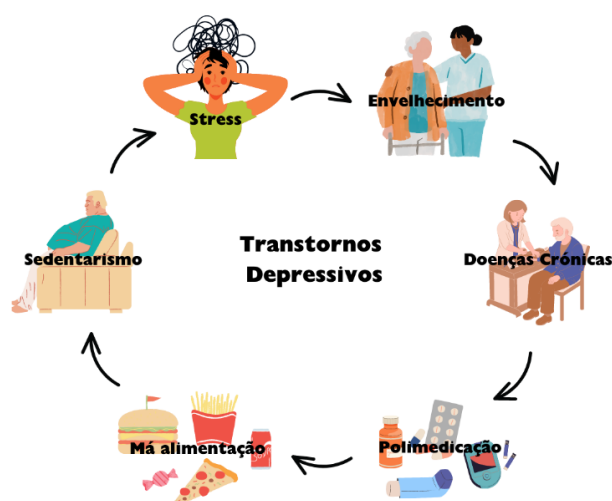
metabolitos importantes como ácidos gordos de cadeia curta, aminoácidos e vitaminas. Além disso, este equilíbrio é reforçado pelo sistema imunológico, através das células T auxiliares e T reguladoras. Desta forma, mantém-se a homeostase, o triptofano é convertido em serotonina e juntamente com os metabolitos contribuem para o bom funcionamento do cérebro.<sup>42</sup>

Em contraste, num indivíduo deprimido e sob stress, a imunidade intestinal não é garantida e a via metabólica do triptofano é bloqueada. Cria-se uma condição de disbiose que se caracteriza pela inflamação e pela alteração da permeabilidade intestinal causada pelo crescimento de MO patogénicos. Desta forma, podem entrar na circulação bactérias comensais, moléculas e citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- $\alpha$ , interferão- $\gamma$ ) que alteram a homeostase cerebral e reduzem a produção de fatores neurotróficos, como o BDNF. Além disso, alteram os níveis de cortisol que condiciona o funcionamento do sistema imunológico.<sup>42</sup>

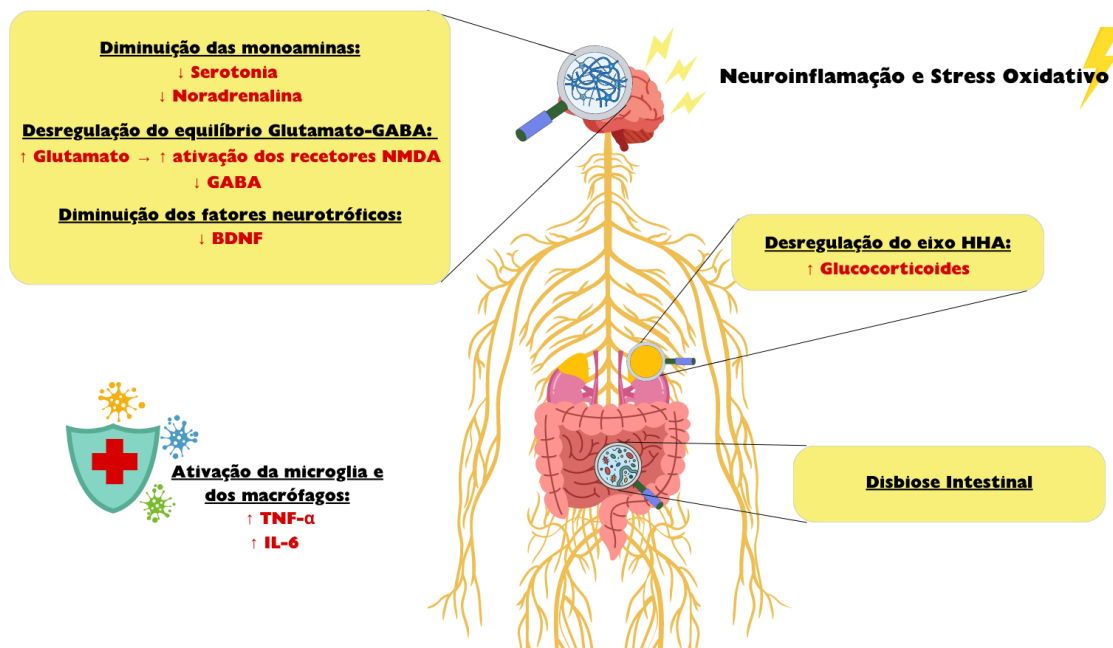
Por conseguinte, têm vindo a ser desenvolvidas estratégias para ajudar a restabelecer a homeostase através de pré e probióticos, transplantação de microbiota fecal e intervenções na dieta. Os probióticos e uma dieta mediterrânea sozinha ou em combinação com as terapias convencionais parecem ser muito promissoras para a prática clínica. Assim, a relação entre Microbiota-Intestino e a depressão fornece informações valiosas para a criação de abordagens inovadoras de diagnóstico e terapêutica para a depressão, com profundas implicações para o desenvolvimento de medicamentos, da farmacoterapia e a prática clínica.

O impacto deste eixo no cérebro está relacionado com outras vias e sistemas, incluindo o HHA, o sistema neuroendócrino e neuroimune. A MI pode afetar os níveis de NT no intestino e no cérebro e ainda promover os níveis mais altos de citocinas inflamatórias.

Não existem dúvidas de que a depressão é uma doença complexa que resulta da interação de vários fatores socioeconómicos, comportamentais e do estado de saúde.



**Figura 9:** Os transtornos depressivos podem resultar da interação de vários fatores como o envelhecimento, doenças crónicas, polimedicação, má alimentação, sedentarismo e o stress.



**Figura 10:** Síntese das interações entre os sistemas que conduzem ao desenvolvimento da depressão.

O desenvolvimento e progressão desta condição envolvem uma desregulação da homeostase que resulta da interação de várias vias de diferentes sistemas como o sistema neurológico, endócrino, digestivo e imunológico. Como consequência desta desregulação verifica-se uma diminuição da neurotransmissão, neuroinflamação e stress oxidativo que conduzem à neurodegeneração e a doenças mentais como os TD.

## 6. Tratamento

O diagnóstico correto deste tipo de transtornos é de elevada importância porque só dessa forma se pode instituir a terapêutica adequada. Após este diagnóstico, devem ser consideradas as várias opções de tratamento que podem ser farmacológicas, não farmacológicas ou ambas.

Principalmente, quando se trata de um idoso com um TD e outras comorbidades associadas é necessária uma abordagem cuidadosa e personalizada. Deve fazer-se uma avaliação completa do seu estado de saúde mental e física, podendo ser mais vantajoso envolver uma equipa de profissionais de saúde multidisciplinar (médicos, psiquiatras, psicólogos e farmacêuticos).

Desta forma, é possível fazer um plano terapêutico adequado, que considere as comorbidades, a resposta individual ao tratamento, as interações entre medicamentos e os possíveis efeitos colaterais que devem ser monitorizados e acompanhados ao longo do tratamento.

## 6.1 Tratamento Farmacológico

O uso do medicamento envolve 4 fases: prescrição, dispensa, administração e monitorização. No momento da prescrição de medicamentos deverão ser tidas em conta as características específicas da população geriátrica de forma a evitar erros, interações farmacológicas indesejadas e efeitos secundários graves.

O envelhecimento está associado a alterações fisiológicas e ao aumento das comorbilidades e por isso, é muito comum os idosos serem polimedicados, isto é, possuírem diversas patologias crónicas que requerem tratamentos crónicos diferentes. Nesta lógica, acabam por consumir muitos medicamentos e por aumentar a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos dos fármacos. Este constitui um desafio da prescrição nesta faixa etária porque é necessário perceber as alterações decorrentes da idade que influenciam os tratamentos.

Ocorrem alterações fisiológicas no sistema cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal, hépato-biliar, renal e endócrino <sup>45</sup> que interferem na resposta aos fármacos, alterando as características farmacocinéticas no organismo ao nível da absorção, distribuição, metabolismo e excreção. O metabolismo hepático e a *clearance* renal diminuem com a idade e por isso a eliminação de alguns fármacos fica reduzida podendo haver necessidade de ajustar as doses dos fármacos. Também devem ser consideradas as alterações farmacodinâmicas diretas e indiretas no idoso que podem ser causadas não só pelo envelhecimento, mas também pelas diferentes doenças e pelos fármacos.

**Tabela I:** Fármacos indicados no tratamento da depressão e as suas classes farmacológicas

<b>Classificação Farmacológica</b>	<b>Princípio Ativo</b>
<b>Antidepressivos Tricíclicos e afins (ADT)</b>	Amitriptilina Clomipramina Dosulepina Imipramina Nortriptilina Trimipramina Mirtazapina Trazodona
<b>Inibidores da Monoamina Oxidase (iMAO)</b>	Iproniazida Isocarboxazida Tranilcipromina Fenelzina Moclobemida
<b>Inibidores de Recaptação de Noradrenalina (IRN)</b>	Maprotilina Reboxetina
<b>Inibidores de Recaptação de Dopamina e Noradrenalina</b>	Bupropiom

<b>Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)</b>		Escitalopram Citalopram Escitalopram Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina
<b>Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN)</b>		Venlafaxina Duloxetina Desvenlafaxina
<b>Antagonista do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA) não competitivo</b>		Escetamina
<b>Outros</b>	Agonista dos recetores de melatonina e antagonista dos recetores 5-HT <sub>2C</sub>	Agomelatina
	Modulação direta da atividade do recetor serotoninérgico e inibição do transportador da serotonina (5-HTT)	Vortioxetina

Fonte: Prontuário Terapêutico, INFARMED

A estratégia terapêutica farmacológica da depressão envolve 3 fases. A primeira fase, é a fase aguda, que dura normalmente 6 a 12 semanas e que pode incluir intervenções psicológicas, de farmacoterapia ou biológicas. A segunda fase, a chamada fase de continuação, tem como objetivo manter o doente assintomático pelo menos durante 4 a 9 meses para prevenção de recaídas. Finalmente, a terceira fase, a fase de manutenção que envolve um período mais alargado de tempo com o objetivo de prevenir um novo episódio depressivo.<sup>46</sup> É fundamental considerar a psicoterapia e a terapia eletroconvulsiva nas várias fases do tratamento.<sup>47</sup>

A terapêutica de primeira linha pode ser um Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina (ISRS) ou um Inibidor da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN).<sup>46</sup> Como segunda linha temos o Bupropiom, a Mirtazapina ou a Trazadona ou um Antidepressivo Tricíclico (ADT).

Ao fim de 4 a 8 semanas, o doente deve ser reavaliado. Caso haja remissão total dos sintomas, deve continuar a terapêutica durante 6 a 9 meses. Se não houver remissão dos sintomas, a dose tem de ser otimizada ou substituí-se o antidepressivo por outro da mesma classe ou de uma classe diferente. Se ao fim de 4 a 8 semanas não houver melhorias deverá alterar-se a terapêutica e considerar uma das opções seguintes: associar 2 antidepressivos, de forma a aumentar a sua eficácia; associar um antipsicótico, lítio ou um estabilizador de humor ao antidepressivo; ou substituir por um iMAO. Estes últimos não estão recomendados como 1ª linha pelo seu risco hipertensivo, devendo ser reservados para doentes que não respondem à terapêutica com outros antidepressivos ou com sintomas atípicos.<sup>46</sup>

Em caso de ansiedade pronunciada ou insónia persistente deverá ser considerada a associação de um ansiolítico, como as benzodiazepinas<sup>46</sup>, no entanto estas não estão

aconselhadas nos idosos pelo risco de sedação prolongada, confusão e desequilíbrio<sup>47</sup>. Em doentes com ideação suicida, usar preferencialmente os fármacos com melhor perfil de segurança em caso de sobredosagem (e.g. ISRS, Bupropiom e Mirtazapina).<sup>46</sup>

Para evitar e minimizar os potenciais erros na prescrição e dispensa de medicamentos nos idosos, é fundamental que os profissionais de saúde estejam sensibilizados para as consequências da utilização de medicamentos potencialmente inapropriados pelo idoso e que melhorem o uso dos medicamentos nesta faixa etária. Por isso, foram criadas várias ferramentas de monitorização terapêutica de idosos, os critérios *STOPP/START*<sup>48</sup> e os critérios de *Beers*<sup>47</sup>, que são uma forma prática de rever as prescrições médicas e de prevenir os erros de medicação.

De acordo com os critérios *STOPP/START*, os ADT não devem ser prescritos a pessoas com demência, glaucoma, anomalias cardíacas, obstipação ou antecedentes de retenção urinária nem quando se faz o uso concomitante de antagonistas de cálcio (risco de obstipação grave). Quanto aos ISRS, não estão indicados em pessoas com historial de hiponatremia, clinicamente significativa, nos 2 meses anteriores.<sup>48</sup>

Segundo os critérios de *Beers*, sobre as classes de medicamentos ou medicamentos potencialmente inadequados e a evitar em idosos, os ADT, isolados ou em combinação, devem ser evitados porque produzem intensos efeitos adversos resultantes da sua forte ação anticolinérgica. Podem provocar sedação, hipotensão ortostática e por isso não devem ser utilizados em casos de delírios, síncope, histórico de quedas ou fraturas e delírios.<sup>46; 47</sup>

Por isso, os ADT incluem-se nos fármacos a utilizar com precaução nos idosos, assim como os ISRS, IRSN e a Mirtazapina porque podem exacerbar ou causar síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética ou hiponatremia. Por estas razões, o sódio deve ser monitorizado quando se iniciam ou alteram as doses destes medicamentos.<sup>49</sup> O Bupropiom deve ser evitado em casos de epilepsia ou convulsões por diminuir o limiar de convulsão. E os agonistas  $\alpha_2$  centrais (e.g. Clonidina, Metildopa, Moxonidina, Rilmenidina) não devem ser utilizados como anti-hipertensores de 1ª linha em idosos pelo potencial risco de efeitos adversos no SNC tais como, a exacerbação da depressão, e pelo risco de bradicardia e hipotensão ortostática.<sup>47</sup>

## **6.2 Tratamento Não Farmacológico**

Apesar das atuais terapias estarem focadas no tratamento farmacológico, a compreensão aprofundada dos sistemas que interagem e que medeiam o estado depressivo fornece dados promissores para novas abordagens ao tratamento dos TD.<sup>25</sup>

### **6.2.1 Dieta**

Uma nutrição desadequada tem influência na patogênese e na progressão de muitas doenças porque favorece a disbiose intestinal, o que desencadeiam um estado inflamatório e *stress* oxidativo sistêmico.

No que diz respeito à depressão, uma dieta rica em açúcares e gorduras, pobre em frutas, vegetais, fibras e antioxidantes, isto é, uma dieta pouco saudável, está associada a um risco aumentado de desenvolvimento desta condição. Pelo contrário, uma dieta saudável parece reduzir o risco e a gravidade dos sintomas depressivos. A dieta mediterrânea é umas das dietas mais saudáveis e recomendadas em todo o mundo pelo seu potencial antioxidante e anti-inflamatório.<sup>42</sup> Caracteriza-se por uma elevada ingestão de frutas, legumes, nozes, cereais, legumes e azeite, pelo consumo adequado de peixe e moderado de laticínios, aves, ovos e baixo de carne vermelha, gordura saturada e vinho.<sup>50</sup>

Alimentos ricos em selênio, vitaminas B, C e E, ácido fólico, fitoestrógenos, magnésio e ômega-3 demonstraram ter um papel neuroprotetor.<sup>42</sup> O azeite, contém polifenóis bioativos anti-inflamatórios e o antioxidante tirosol que parecem ter efeitos neuroprotetores e reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias. O consumo de frutas, vegetais e grãos integrais, ricos em fibras, folato, vitaminas B, C e E e carotenoides, pode neutralizar a inflamação e o *stress* oxidativo, bem como modular a MI e a síntese de NT que influenciam o humor, apetite e cognição.<sup>50</sup> A ingestão de ovos, ricos em triptofano, vitamina B-12, ácido fólico e colina, pode ter um papel fundamental na produção de 5-HT, DA e NA. Por fim, a ingestão de ômega-3, ácidos gordos poli-insaturados (ácido docosahexaenóico, ácido eicosapentaenóico e ácido alfa-linoleico), presente em peixes e óleos vegetais, pode exercer efeitos protetores em relação ao risco de depressão e humor depressivo graças à sua capacidade de diminuir a produção de marcadores pró-inflamatórios (como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6), regular negativamente o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e regular positivamente os fatores neurotróficos (como BDNF), com um papel crucial papel no desenvolvimento do sistema nervoso, diferenciação e sobrevivência neuronal e modulação das funções cognitivas.<sup>51</sup>

### **6.2.2 Prática de exercício físico**

A prática de exercício físico regular oferece uma ampla gama de benefícios para a saúde física e mental. No cérebro, relaciona-se com uma diminuição da perda de tecido cerebral e com benefícios cognitivos durante o processo natural de envelhecimento.<sup>52</sup>

Associado ao envelhecimento estão as mudanças na composição corporal como a redução do líquido intracelular, da massa muscular e o aumento da quantidade e alteração do armazenamento da gordura. A sarcopenia, diminuição da massa muscular, é considerada uma consequência inevitável do processo natural do envelhecimento, mas a inatividade física e o desuso dos músculos aceleram esta condição. Por isso, ao longo da vida vai havendo uma perda de força, diminuição das reservas de proteína, aumento da incapacidade e do risco de quedas e lesões. Os estudos sugerem que esta tendência natural resulta da deterioração do SNC, da redução da inervação dos neurónios motores, do declínio da contratilidade das células musculares e pela redução dos níveis de hormonas anabolizantes na circulação.<sup>53</sup>

No entanto, é possível contrariar esta tendência com o exercício físico regular variado (resistência, força, alongamentos) aliado a uma dieta adequada e assim, controlar o peso, fortalecer os músculos, melhorar a flexibilidade, a mobilidade, a taxa metabólica e aumentar as necessidades de energia. E desta forma melhorar a capacidade de realizar as tarefas diárias.<sup>52</sup>

Além dos efeitos físicos, as evidências sugerem que o exercício tem impacto no SNC, uma vez que são secretadas miocinas, hepatocinas e adipocinas que regulam as funções do hipocampo.<sup>54</sup> Durante a atividade física, o músculo esquelético liberta catepsina B, uma miocina necessária para a memória e neurogênese. Também parece estar associado a um aumento da produção dos fatores neurotróficos, como o BDNF. Por outro lado, há uma libertação de IL-6 do tecido adiposo, que regula os mecanismos de regulação do apetite. E ainda aumenta a expressão das quinurenina aminotransferases, que convertem quinurenina neurotóxica presente no sangue em ácido quinurénico neuroprotetor, reduzindo os sintomas da depressão.<sup>54</sup>

Por isso, a atividade física regular variada oferece proteção contra o declínio cognitivo, aumenta a longevidade, melhora qualidade de vida e tem fundamental tanto na prevenção como no tratamento dos TD.<sup>54</sup>

### **6.2.3 Psicoterapia**

A Psicoterapia é um tratamento principalmente interpessoal baseado em princípios psicológicos que envolve um planeamento adaptado e individualizado realizado por um terapeuta treinado para tratar uma pessoa que procura ajuda para um transtorno, problema ou queixa mental.<sup>55</sup> Não existe um procedimento específico, mas os tipos de psicoterapia mais utilizadas nos TD são: a Terapia Cognitivo-Comportamental, a Psicoterapia Interpessoal e a Terapia de Reminiscência.

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) consiste num trabalho mútuo entre o terapeuta e o utente, para identificar e gerir problemas entre pensamentos, sentimentos e comportamentos negativos que podem contribuir para o seu TD.<sup>56</sup> Tem como premissa que o estado emocional provém das crenças de cada um sobre si mesmo e o que o rodeia e que essas crenças podem ser alteradas. Os idosos têm muitas vezes crenças disfuncionais que provêm deles próprios ou do ambiente onde se inserem, impulsionados por perceções negativas do envelhecimento.<sup>55</sup> As estratégias utilizadas podem incluir reconhecer as próprias distorções do pensamento, compreender melhor o comportamento, aprender sobre habilidades de resolução de situações difíceis e desenvolver a confiança. Ademais, inclui a aprendizagem de métodos que permitam a alteração dos padrões de comportamento.<sup>57</sup> Desta forma, é possível aprender a lidar melhor com o TD, a aliviar os sintomas e melhora-se a capacidade de responder às situações do dia-a-dia.

A psicoterapia interpessoal segue a premissa de que a depressão tem um impacto na relação do doente com os outros e que a origem da depressão pode estar nas relações interpessoais. Consiste numa forma de terapia onde a pessoa aprende a melhorar os seus relacionamentos com os outros.<sup>55</sup>

Finalmente, a reminiscência pode definir-se como um processo de recuperação de acontecimentos pessoais e experiências importantes que ocorreram no passado e a maneira como se acede a essa informação. É uma forma de recordar as memórias mais marcantes como uma autobiografia.<sup>58</sup> Embora este processo possa ser importante para fins terapêuticos em qualquer fase do desenvolvimento pessoal, o impacto desta terapia é maior nas pessoas idosas. Talvez pelo facto de analisarem o seu percurso de vida, a sua finitude ou pela presença de outras doenças. Esta análise pode ser intrapessoal, através da análise pelo próprio indivíduo, ou interpessoal, com a partilha de episódios do passado com outros indivíduos e tem demonstrado efeitos positivos na sintomatologia da depressão, na autoestima, na satisfação com a vida, na autoaceitação e no bem-estar.<sup>59</sup>

Existem amplas evidências de que a psicoterapia deve ser realizada juntamente com a farmacoterapia em idosos com transtornos deste tipo. Em muitos casos pode mesmo ser uma alternativa ao tratamento farmacológico sendo, particularmente, interessante em idosos que tomam outros medicamentos com risco de interações farmacológicas elevado ou em casos menos severos de depressão. Além disso, muitos idosos preferem a psicoterapia ao uso de medicamento devido aos seus efeitos secundários.<sup>55</sup>

No entanto existem algumas barreiras à psicoterapia em idosos. Muitos têm pouca mobilidade, muitas comorbilidades e falta de recursos financeiros, o que dificulta a deslocação ao hospital ou a uma clínica para a realização das psicoterapias com a regularidade necessária.



Outra das dificuldades é o estigma dos tratamentos mentais ou psiquiátricos, que pode diminuir a sua aceitação.<sup>55</sup> Para ultrapassar estas barreiras, as terapias devem ser adaptadas, exigindo uma maior criatividade, que deve ser vista como um desafio pelos profissionais de saúde. Para aumentar a aceitabilidade destes tratamentos, deve considerar-se o melhoramento do acesso aos cuidados de saúde primários e, em alguns casos, a terapia ao domicílio.<sup>55</sup>

#### **6.2.4 Fitoterapia**

A fitoterapia é a utilização terapêutica de produtos de origem vegetal com atividade suave ou moderada, com margens terapêuticas relativamente amplas, que dão lugar a tratamentos menos agressivos e que tornam a Fitoterapia uma “terapêutica suave”. No tratamento dos TD destacam-se a *Hypericum perforatum*, o *Panax ginseng* e a *Rhodiola rosea*.

##### **6.2.4.1 *Hypericum perforatum***

Vulgarmente conhecida como Erva-de-São-João ou hipericão, a *Hypericum perforatum* é uma planta com flores amarelas, tradicionalmente utilizada desde os antigos gregos. Atualmente é utilizada para tratar várias condições, incluindo a depressão leve a moderada.<sup>60</sup>

Esta erva contém inúmeros constituintes bioativos, como naftodiantronas (e.g. hipericina e derivados), derivados de floroglucínóis (e.g. hiperforina) e flavonóides (e.g. quercetina, quercitrina, rutina e biapigenina).<sup>61</sup> A hiperforina parece estar associada à inibição não seletiva da recaptação neuronal de vários NT (5-HT, DA e NA) e a hipericina à diminuição da sua degradação por inibição da MAO. Além disso, as evidências sugerem que induzem um aumento da sensibilização e ligação a vários recetores.<sup>62; 63</sup>

No entanto, o inconveniente desta planta é que interage com vários medicamentos (e.g. benzodiazepinas, iMAO, ISRS, contraceptivos orais, anti-retrovirais, ciclosporina, varfarina) porque induz o CYP3A4, o CYP2C9, o CYP2C19 e a glicoproteína P, podendo causar efeitos colaterais muito perigosos. A sua tendência é reduzir as suas concentrações plasmáticas dos fármacos, reduzindo a sua atividade e, conseqüentemente, a sua eficácia.<sup>64</sup> Além disso, está contraindicada na gravidez, aleitamento, em menores de 18 anos e possui efeitos de fotossensibilização por isso não está aconselhada a exposição solar.

##### **6.2.4.2 *Panax ginseng***

*Panax ginseng*, é uma planta muito conhecida na medicina tradicional chinesa com várias atividades farmacológicas, que desempenha um papel crucial na modulação dos transtornos do humor.<sup>65</sup> Pertence ao grupo das plantas adaptogénicas (reguladoras metabólicas), confere

efeitos protetores contra o *stress*, diminuindo as reações negativas e amenizando a exaustão e aumentando a resistência do organismo face a estímulos ambientais e emocionais.

Está indicado em várias patologias, nomeadamente, na depressão uma vez que possui efeitos estimulantes do SNC. No entanto, está contraindicado em transtornos cardíacos, diabetes, ansiedade, insónias, esquizofrenia, hemorragias, infeções agudas, gravidez, seios fibroquísticos ou cancro estrogénio dependente.

Os seus principais constituintes ativos são ginsenosídeos, protopanaxadiol, protopanaxatriol, oleanano, polissacáridos, poliacetilenos.<sup>65</sup> A maioria dos efeitos farmacológicos parecem estar relacionados com os ginsenosídeo, o principal componente ativo desta planta. Os seus efeitos benéficos na depressão estão relacionados com o aumento da sinalização dos AMPAR, o aumento das monoaminas, a regulação do eixo HHA e o aumento dos fatores neurotróficos.<sup>66</sup>

Esta pode ser uma alternativa aos medicamentos farmacológicos para o tratamento e prevenção dos TD pelos seus efeitos neuroprotetores, redução dos radicais livres e estimulação da função cerebral. No entanto, os seus complexos mecanismos celulares e moleculares permanecem por esclarecer.<sup>67</sup>

#### **6.2.4.3 *Rhodiola rosea***

A *Rhodiola rosea*, ou *Roseroot*, tal como o *Panax ginseng* é uma planta com propriedades adaptogénicas que está indicada em casos de fadiga, depressão, *stress* e alterações cognitivas.

Os seus constituintes ativos principais são os fenilpropanóides (rosavina, rosina e rosarina) e o feniletanol (salidrósido e rodiolósido). Pensa-se que a atividade antidepressiva desta planta ocorra através da modulação da MAO, aumentando assim os níveis de monoaminas; através do aumento da acetilcolina nos terminais sinápticos; e pela modulação do eixo HHA através da inibição do cortisol e indução das proteínas cinases. Também promove a neurogénese, a diferenciação neuronal e a síntese de fatores neurotróficos.<sup>62; 68</sup>

### **6.3 Tratamento da Depressão Resistente ao Tratamento Farmacológico**

#### **6.3.1 Terapia Eletroconvulsiva**

A Terapia Eletroconvulsiva (TEC) é um dos tratamentos não farmacológicos mais comuns, utilizado no tratamento do TDM resistente ao tratamento, isto é, que não responde ao tratamento farmacológico. Deve ser considerada na presença de sintomas depressivos gravemente debilitantes e em casos de emergência psiquiátrica (e.g. suicídio, catatonia grave, síndrome neuroléptica maligna).<sup>69</sup>

Consiste em enviar, através de 2 elétrodos colocados nas laterais do cérebro, pequenos e controlados estímulos elétricos ao tecido cerebral. Este procedimento é realizado sob anestesia geral. Normalmente, implica fazer 2 a 3 sessões por semana de 10 a 15 minutos durante 2 a 4 semanas dependendo da gravidade dos sintomas e da resposta.

O mecanismo de ação da TEC permanece desconhecido, mas os estudos sugerem que está interligado com o direcionamento dos NT, o sistema endócrino e os efeitos anticonvulsivante gabaérgicos. Ao gerar uma convulsão generalizada, produz alterações biológicas que parecem estar associadas a vários mecanismos diferentes.

A teoria do mecanismo endócrino propõe que há uma normalização do eixo HHA em doentes deprimidos. A teoria anticonvulsivante baseia-se na hipótese de que a TEC diminui a duração e o limiar das convulsões ao longo dos tratamentos. Finalmente, a teoria gabaérgica, sugere que há um aumento da inibição após convulsões repetidas e por isso, um aumento do GABA.<sup>69</sup>

Este tratamento é considerado um tratamento seguro, mas apresenta alguns efeitos secundários e tem sido associado à desorientação transitória aguda logo após o tratamento e também pode levar a amnésia anterógrada e/ou retrógrada. Apesar de que uma pequena parte dos doentes possa perder permanentemente a memória, este comprometimento é transitório e tende a resolver-se em poucos meses.

Felizmente, com o avançar do conhecimento e da tecnologia já é possível reduzir os riscos associados através da individualização da dosagem do estímulo, do local de aplicação do eletrodo e da amplitude, largura e frequência da administração.<sup>69</sup> Deve considerar-se a relação risco-benefício porque existem casos clínicos em que os benefícios justificam os riscos, comparativamente com um tratamento farmacológico contínuo ineficaz ou os seus efeitos secundários graves.

Apesar dos estudos mostrarem que a TEC indexa a neurogênese e a neuroplasticidade do hipocampo e da amígdala que estão associadas a uma melhor resposta clínica do TDM, o funcionamento concreto desta tecnologia ainda não é totalmente conhecido.<sup>69</sup>

### **6.3.2. Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva**

A Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr), ao contrário da ECT, é uma estimulação não invasiva do tecido cerebral uma vez que não causa convulsão e o indivíduo que realiza a terapia permanece acordado durante todo o processo. Os estudos indicam que esta não é tão eficaz quanto a TEC mas as evidências sobre a eficácia de ambas a longo prazo ainda não são suficientes.<sup>70</sup>

É utilizado um aparelho, na parte superior da cabeça onde se localiza o córtex pré-frontal, que forma um campo magnético para excitar as células nervosas do cérebro. Os efeitos dependem dos vários parâmetros de estimulação como a frequência, a intensidade, a duração, o alvo e o número de sessões.<sup>70</sup>

O mecanismo da EMTr não é conhecido, mas a modulação da plasticidade sináptica parece estar subjacente. No entanto, são necessárias pesquisas para compreender os efeitos desta terapia no cérebro e assim, melhorar a sua aplicação na neurociência e no tratamento dos distúrbios neurológicos e psiquiátricos.<sup>71</sup>

### **6.3.3 Estimulação do Nervo Vago**

A estimulação do nervo vago (ENV) foi criada para tratar convulsões em pessoas com epilepsia, mas também pode ser utilizada no tratamento da depressão resistente ao tratamento. É considerada uma tecnologia segura e compatível com o uso de medicamentos e de outras terapias como a TEC.<sup>72</sup>

Envolve uma cirurgia onde se faz a implantação de um aparelho ligado ao nervo vago do lado esquerdo, que gera um impulso elétrico nesse nervo durante 30 segundos a cada 5 minutos. Este aparelho é mantido no corpo durante alguns meses dependendo da gravidade dos sintomas e depois é removido.<sup>73</sup> Como a resposta a esta estimulação pode demorar meses a ser desenvolvida, não está indicada no tratamento da depressão grave aguda.

Os possíveis efeitos secundários da ENV estão relacionados com as estruturas enervadas por este nervo. Podem sentir-se alterações da voz, tosse, dispneia, disfagia e dor cervical ou parestesias. Os parâmetros como a intensidade, a largura, a frequência e o ciclo de trabalho podem ser ajustados para otimizar a eficácia e a tolerabilidade.<sup>72</sup>

## **7. Papel do Farmacêutico**

Como especialista do medicamento e em farmacoterapia, os farmacêuticos têm capacidades para fornecer conhecimento tanto num contexto de cuidados de saúde primários (e.g. farmácia comunitária), como em cuidados de saúde secundários (e.g. hospitais e lares de idosos). Nos cuidados primários, os farmacêuticos não têm acesso aos dados do utente, no entanto, constituem a primeira linha de contacto com muitos doentes que procuram o aconselhamento farmacêutico para tratar ou prevenir problemas de saúde.

No caso dos TD, os farmacêuticos em farmácia comunitária estão numa posição primordial para auxiliar no diagnóstico e tratamento destes transtornos devido à sua acessibilidade e ao alto nível de confiança dos utentes. A farmácia comunitária oferece vários

serviços de controlo de doenças, como a asma, diabetes ou hipertensão, mas não se fala com tanta frequência nos problemas de saúde mental. No entanto, o farmacêutico é capaz de identificar, precocemente, os sinais e sintomas e aconselhar o encaminhamento a profissionais de saúde apropriados para uma avaliação mais aprofundada, nos casos em que seja necessário.<sup>74</sup>

Primeiramente, a função do farmacêutico perante uma pessoa com depressão passa por fornecer as informações importantes sobre este tipo de transtorno, sobre os medicamentos antidepressivos e as suas alternativas e pelo apoio na adesão à terapêutica, caso esta tenha sido prescrita pelo médico. Estes doentes têm muitas vezes crenças infundadas sobre a terapêutica destas doenças e cabe ao farmacêutico esclarecer todas estas dúvidas. Desta forma pode melhorar a adesão e os resultados do tratamento.<sup>75</sup> Além disso deve aconselhar medidas não farmacológicas como uma dieta equilibrada e a prática de exercício físico regular.

Em segundo lugar, o farmacêutico consegue monitorizar os doentes com diagnóstico de depressão, particularmente, se aderiram à terapêutica, a sua eficácia e os efeitos secundários sentidos. Quando não há uma resposta ao tratamento ou se apresentam efeitos colaterais graves deve encaminhá-los para os seus médicos. Para isso, é importante haver um histórico dos medicamentos do utente na farmácia. Mas para que esta monitorização seja realmente eficaz, deveria haver uma colaboração e comunicação entre os médicos e os farmacêuticos. No entanto, esta continua a ser uma lacuna no tratamento dos doentes em Portugal.

Além disso, têm sido identificadas várias barreiras à prestação destes cuidados farmacêuticos. A falta de tempo para a atenção individualizada aos utentes, a falta de informação sobre os doentes e o respetivo plano terapêutico e a falta de privacidade nas farmácias. E ainda, a falta de conhecimento dos farmacêuticos em questões de saúde mental.<sup>75</sup> Todavia, as doenças mentais devem ser encaradas da mesma forma que se olha para as doenças físicas ou crónicas porque, tal como estas, requerem o tratamento adequado.

O estigma associado às doenças mentais é definido como sendo uma atitude negativa, baseada em preconceito e desinformação, que é desencadeada por um marcador de doença. É composto por três elementos: problemas de conhecimento (ignorância), problemas de atitude (preconceito) e problemas de comportamento (discriminação). As evidências sugerem que os profissionais de saúde também podem ser fonte de estigmatização. Isto reduz a procura de ajuda, o acesso aos cuidados adequados e condiciona a adesão aos tratamentos. Por isso, o farmacêutico tem um papel crucial na gestão deste estigma porque está diretamente

relacionado com os doentes. Uma perspetiva futura é que sejam implementadas estratégias específicas de aprendizagem que incluam a redução do estigma para a saúde mental.

Os idosos que apresentam sintomas depressivos, na sua grande maioria, apresentam outras doenças, muitas vezes crónicas e que influenciam a sua qualidade de vida. É nesta perspetiva que os farmacêuticos devem exercer as suas funções de forma a proporcionar orientação, conhecimento e o uso correto e seguro do medicamento. Perceber, prevenir, tratar e monitorizar os idosos é uma tarefa ainda mais difícil devido às alterações características do envelhecimento.

## **8. Conclusão**

Os transtornos depressivos irão continuar a ser uma das doenças mentais mais comuns em Portugal e no mundo. Seguidos dos transtornos de ansiedade e a demência. A solidão e o isolamento na velhice são um flagelo da sociedade atual e por isso os idosos são um dos grupos mais afetados ao nível da sua saúde mental.

A população geriátrica é, sem dúvida, uma população especial que merece uma atenção especializada aquando do diagnóstico de patologias, da prescrição de tratamentos e da sua monitorização. No idoso, a depressão resulta da interação de múltiplos fatores e a sua predisposição para o seu desenvolvimento é aumentada pelas alterações comportamentais relacionadas com o envelhecimento. As alterações fisiológicas dos vários sistemas que compõem o corpo, as comorbilidades, as reações adversas aos fármacos, o isolamento social, a má alimentação e o sedentarismo são só alguns dos preditores desta doença. No entanto, as alterações neurobiológicas e de neurotransmissão associadas ao seu surgimento e progressão são muito complexas e permanecem por esclarecer.

Em pelo século XXI e com os avanços da medicina as doenças mentais continuam a ser subvalorizadas e, conseqüentemente, subtratadas. Desmistificar e acabar com o estigma é um trabalho que começa no íntimo de cada um de nós, enquanto pessoas e profissionais de saúde.

## 9. Referências Bibliográficas

1. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - **Constituição da Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO)** [Acedido a 10 de junho 2023]. Disponível em: <http://www.direitoshumanos.usp.br/index.php/OMS-Organização-Mundial-da-Saúde/constituicao-da-organizacao-mundial-da-saude-omswho.html>
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - **American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision.** Washington, DC: American Psychiatric Association, 2022. ISBN 978-0-89042-575-6.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Depressive disorder**, atual. 31 mar. 2023. [Acedido a 7 de junho 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
4. SALK, Rachel H.; HYDE, Janet S.; ABRAMSON, Lyn Y. - Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. **Psychological Bulletin**. ISSN 1939-1455. 143:8 (2017) 783–822. doi: 10.1037/bul0000102.
5. KUEHNER, Christine - Why is depression more common among women than among men? **The Lancet Psychiatry**. ISSN 2215-0366. 4:2 (2017) 146–158. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30263-2.
6. CHYCZIJ, Fabiana Freitas *et al.* - Prevalência da depressão, ansiedade e stress numa unidade de saúde familiar do norte de Portugal. **Revista de Enfermagem Referência**. ISSN 21822883. V Série:Nº 2 (2020) 1–6. doi: 10.12707/RIV19094.
7. NOBLE, Rudolf E. - Depression in women. **Metabolism**. ISSN 00260495. 54:5 (2005) 49–52. doi: 10.1016/j.metabol.2005.01.014.
8. CABRERA, Marcos Aparecido Sarria *et al.* - Malnutrition and Depression among Community-dwelling Elderly People. **Journal of the American Medical Directors Association**. ISSN 15258610. 8:9 (2007) 582–584. doi: 10.1016/j.jamda.2007.07.008.
9. MCDERMOTT, Lisa M.; EBMEIER, Klaus P. - A meta-analysis of depression severity and cognitive function. **Journal of Affective Disorders**. ISSN 01650327. 119:1–3 (2009) 1–8. doi: 10.1016/j.jad.2009.04.022.
10. PORDATA - **População residente: total e por grandes grupos etários (%)**, atual. 2 jun. 2023. [Acedido a 12 de junho 2023]. Disponível em: [https://www.pordata.pt/Portugal/populacao+residente+total+e+por+grandes+grupos+etarios+\(percentagem\)-3018-253437](https://www.pordata.pt/Portugal/populacao+residente+total+e+por+grandes+grupos+etarios+(percentagem)-3018-253437)

11. PORDATA - **Esperança de vida à nascença: total e por sexo**, atual. 31 mai. 2023. [Acedido a 12 de junho 2023]. Disponível em: [https://www.pordata.pt/portugal/esperanca+de+vida+a+nascenca+total+e+por+sexo+\(base+trienio+a+partir+de+2001\)-418](https://www.pordata.pt/portugal/esperanca+de+vida+a+nascenca+total+e+por+sexo+(base+trienio+a+partir+de+2001)-418)
12. PORDATA - **População residente com 16 a 64 anos e 65 a 89 anos: por nível de escolaridade completo mais elevado (%)**, atual. 1 fev. 2023. [Acedido a 10 de maio 2023]. Disponível em: [https://www.pordata.pt/portugal/populacao+residente+com+16+a+64+anos+e+65+a+89+anos+por+nivel+de+escolaridade+completo+mais+elevado+\(percentagem\)-2266](https://www.pordata.pt/portugal/populacao+residente+com+16+a+64+anos+e+65+a+89+anos+por+nivel+de+escolaridade+completo+mais+elevado+(percentagem)-2266)
13. MOREIRA, Maria J. - **Como envelhecem os portugueses: envelhecimento, saúde, idadismo** [Acedido a 4 de junho 2023]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.1/7409>
14. KHUSHBOO *et al.* - Neuroanatomical, Biochemical, and Functional Modifications in Brain Induced by Treatment with Antidepressants. **Molecular Neurobiology**. ISSN 0893-7648. 59:6 (2022) 3564–3584. doi: 10.1007/s12035-022-02780-z.
15. PEREZ-CABALLERO, L. *et al.* - Monoaminergic system and depression. **Cell and Tissue Research**. ISSN 0302-766X. 377:1 (2019) 107–113. doi: 10.1007/s00441-018-2978-8.
16. PENG, Guo-Jiang *et al.* - Research on the Pathological Mechanism and Drug Treatment Mechanism of Depression. **Current Neuropharmacology**. ISSN 1570159X. 13:4 (2015) 514–523. doi: 10.2174/1570159X1304150831120428.
17. LOHOFF, Falk W. - Overview of the Genetics of Major Depressive Disorder. **Current Psychiatry Reports**. ISSN 1523-3812. 12:6 (2010) 539–546. doi: 10.1007/s11920-010-0150-6.
18. LI, Zezhi *et al.* - Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. **Neuroscience Bulletin**. ISSN 1673-7067. 37:6 (2021) 863–880. doi: 10.1007/s12264-021-00638-3.
19. MORET, Chantal; BRILEY, Mike - The importance of norepinephrine in depression. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. ISSN 11782021. 7:SUPPL. (2011) 9–13. doi: 10.2147/NDT.S19619.
20. CHANDLEY, Michelle J.; ORDWAY, Gregory A. - Noradrenergic Dysfunction in Depression and Suicide. Em DWIVEDI Y (Ed.) - **The Neurobiological Basis of Suicide** [Acedido a 5 abril 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107205/>



21. JONNAKUTY, Catherine; GRAGNOLI, Claudia - What do we know about serotonin? **Journal of Cellular Physiology**. ISSN 00219541. 217:2 (2008) 301–306. doi: 10.1002/jcp.21533.
22. KOVNER, Rothem; OLER, Jonathan A.; KALIN, Ned H. - Cortico-Limbic Interactions Mediate Adaptive and Maladaptive Responses Relevant to Psychopathology. **American Journal of Psychiatry**. ISSN 0002-953X. 176:12 (2019) 987–999. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19101064.
23. VACHON-PRESSEAU, Etienne - Effects of stress on the corticolimbic system: implications for chronic pain. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. ISSN 18784216. 87: (2018) 216–223. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.10.014.
24. BERGER, Miles; GRAY, John A.; ROTH, Bryan L. - The Expanded Biology of Serotonin. **Annual Review of Medicine**. ISSN 0066-4219. 60:1 (2009) 355–366. doi: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802.
25. RESSLER, Kerry J.; NEMEROFF, Charles B. - Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. **Depression and Anxiety**. ISSN 10914269. 12:SUPPL. 1 (2000) 2–19.
26. KAZMI, Imran *et al.* (EDS.) - **How Synthetic Drugs Work - Insights into Molecular Pharmacology of Classic and New Pharmaceuticals**. 1ª edição ed. [S.l.]: Academic Press, 2022. ISBN 978-0-323-99855-0.
27. SMITH, Sean M.; VALE, Wylie W. - The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. **Dialogues in Clinical Neuroscience**. ISSN 1958-5969. 8:4 (2006) 383–395. doi: 10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith.
28. BOKU, Shuken *et al.* - Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**. ISSN 13231316. 72:1 (2018) 3–12. doi: 10.1111/pcn.12604.
29. L. NETO, Fani *et al.* - Neurotrophins Role in Depression Neurobiology: A Review of Basic and Clinical Evidence. **Current Neuropharmacology**. ISSN 1570159X. 9:4 (2011) 530–552. doi: 10.2174/157015911798376262.
30. JIN, Yang *et al.* - The Role of BDNF in the Neuroimmune Axis Regulation of Mood Disorders. **Frontiers in Neurology**. ISSN 1664-2295. 10:JUN (2019). doi: 10.3389/fneur.2019.00515.

31. HASLER, GREGOR - Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? **World Psychiatry**. ISSN 17238617. 9:3 (2010) 155–161. doi: 10.1002/j.2051-5545.2010.tb00298.x.
32. BATH, K. G.; SCHILIT, A.; LEE, F. S. - Stress effects on BDNF expression: Effects of age, sex, and form of stress. **Neuroscience**. ISSN 03064522. 239:2013) 149–156. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.074.
33. ZHOU, Y.; DANBOLT, N. C. - Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. **Journal of Neural Transmission**. ISSN 0300-9564. 121:8 (2014) 799–817. doi: 10.1007/s00702-014-1180-8.
34. INOSHITA, Masatoshi *et al.* - Elevated peripheral blood glutamate levels in major depressive disorder. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. ISSN 1178-2021. Volume 14:2018) 945–953. doi: 10.2147/NDT.S159855.
35. SANACORA, Gerard *et al.* - Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. **Nature Reviews Drug Discovery**. ISSN 1474-1776. 7:5 (2008) 426–437. doi: 10.1038/nrd2462.
36. GERHARD, Danielle M.; WOHLEB, Eric S.; DUMAN, Ronald S. - Emerging treatment mechanisms for depression: focus on glutamate and synaptic plasticity. **Drug Discovery Today**. ISSN 13596446. 21:3 (2016) 454–464. doi: 10.1016/j.drudis.2016.01.016.
37. INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Spravato®** [Acedido a 7 junho 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
38. MURROUGH, James W.; ABDALLAH, Chadi G.; MATHEW, Sanjay J. - Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. **Nature Reviews Drug Discovery**. ISSN 1474-1776. 16:7 (2017) 472–486. doi: 10.1038/nrd.2017.16.
39. BEUREL, Eléonore; TOUPS, Marisa; NEMEROFF, Charles B. - The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. **Neuron**. ISSN 08966273. 107:2 (2020) 234–256. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002.
40. SUNESON, Klara *et al.* - Inflammatory Depression—Mechanisms and Non-Pharmacological Interventions. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 1422-0067. 22:4 (2021) 1640. doi: 10.3390/ijms22041640.

41. KÖHLER, C. A. *et al.* - Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. **Acta Psychiatrica Scandinavica**. ISSN 0001690X. 135:5 (2017) 373–387. doi: 10.1111/acps.12698.
42. VARESI, Angelica *et al.* - The brain-gut-microbiota interplay in depression: A key to design innovative therapeutic approaches. **Pharmacological Research**. ISSN 10436618. 192: (2023) 106799. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106799.
43. FLINT, Harry J. - The impact of nutrition on the human microbiome. **Nutrition Reviews**. ISSN 00296643. 70:SUPPL. 1 (2012) S10–S13. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00499.x.
44. BEAM, Ashley; CLINGER, Elizabeth; HAO, Lei - Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 13:8 (2021) 2795. doi: 10.3390/nu13082795.
45. AALAMI, Oliver O. *et al.* - Physiological Features of Aging Persons. **Archives of Surgery**. ISSN 0004-0010. 138:10 (2003) 1068. doi: 10.1001/archsurg.138.10.1068.
46. CARAMONA, Margarida *et al.* - **Orientação Terapêutica**. 2011. [Acedido a 30 maio 2023]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/normas\\_de\\_orientacao\\_terapeutica\\_11711014759bff787ed217.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/normas_de_orientacao_terapeutica_11711014759bff787ed217.pdf)
47. AMERICAN GERIATRICS SOCIETY - American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**. ISSN 0002-8614. (2023). doi: 10.1111/jgs.18372.
48. DELGADO SILVEIRA, Eva *et al.* - Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. **Revista Española de Geriatría y Gerontología**. ISSN 0211139X. 44:5 (2009) 273–279. doi: 10.1016/j.regg.2009.03.017.
49. O'MAHONY, Denis *et al.* - STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. **Age and Ageing**. ISSN 14682834. 44:2 (2015) 213–218. doi: 10.1093/ageing/afu145.
50. DAVIS, Courtney *et al.* - Definition of the Mediterranean Diet; A Literature Review. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 7:11 (2015) 9139–9153. doi: 10.3390/nu7115459.
51. LIAO, Yuhua *et al.* - Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. **Translational Psychiatry**. ISSN 2158-3188. 9:1 (2019) 190. doi: 10.1038/s41398-019-0515-5.

52. BURTSCHER, Johannes *et al.* - The Muscle-Brain Axis and Neurodegenerative Diseases: The Key Role of Mitochondria in Exercise-Induced Neuroprotection. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 1422-0067. 22:12 (2021) 6479. doi: 10.3390/ijms22126479.
53. BROWNIE, Sonya - Why are elderly individuals at risk of nutritional deficiency? **International Journal of Nursing Practice**. ISSN 1322-7114. 12:2 (2006) 110–118. doi: 10.1111/j.1440-172X.2006.00557.x.
54. PEDERSEN, Bente Klarlund - Physical activity and muscle–brain crosstalk. **Nature Reviews Endocrinology**. ISSN 1759-5029. 15:7 (2019) 383–392. doi: 10.1038/s41574-019-0174-x.
55. STEIN, Dan; BASS, Judith; HOFMANN, Stefan - **Global Mental Health and Psychotherapy: Adapting Psychotherapy for Low- and Middle-Income Countries**. 1. ed. [S.l.]: Academic Press, 2019. ISBN 9780128149331.
56. EUROPEAN ASSOCIATION FOR BEHAVIOURAL AND COGNITIVE THERAPIES - **WHAT IS CBT?** [Acedido a 20 de junho 2023]. Disponível em: <https://eabct.eu/about-eabct/what-is-cbt/>
57. AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION - **What is Cognitive Behavioral Therapy?**, atual. 2017. [Acedido a 20 junho 2023]. Disponível em: <https://www.apa.org/ptsd-guideline/patients-and-families/cognitive-behavioral>
58. PUYENBROECK, Van; MAES, Bea - The effect of reminiscence group work on life satisfaction, self-esteem and mood of ageing people with intellectual disabilities. **Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities**. ISSN 13602322. 22:1 (2009) 23–33. doi: 10.1111/j.1468-3148.2008.00434.x.
59. PINQUART, Martin; FORSTMEIER, Simon - Effects of reminiscence interventions on psychosocial outcomes: A meta-analysis. **Aging & Mental Health**. ISSN 1360-7863. 16:5 (2012) 541–558. doi: 10.1080/13607863.2011.651434.
60. APAYDIN, Eric A. *et al.* - A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. **Systematic Reviews**. ISSN 2046-4053. 5:1 (2016) 148. doi: 10.1186/s13643-016-0325-2.
61. CARLO, Giulia DI *et al.* - St John's wort: Prozac from the plant kingdom. **Trends in Pharmacological Sciences**. ISSN 01656147. 22:6 (2001) 292–297. doi: 10.1016/S0165-6147(00)01716-8.

62. SARRIS, Jerome - Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. **Phytotherapy Research**. ISSN 0951418X. 32:7 (2018) 1147–1162. doi: 10.1002/ptr.6055.
63. SARRIS, Jerome *et al.* - Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: A review of psychopharmacology and clinical evidence. **European Neuropsychopharmacology**. ISSN 0924977X. 21:12 (2011) 841–860. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.04.002.
64. GURLEY, Bill; FIFER, Espero; GARDNER, Zoë - Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions (Part 2): Drug Interactions Involving Popular Botanical Dietary Supplements and Their Clinical Relevance. **Planta Medica**. ISSN 0032-0943. 78:13 (2012) 1490–1514. doi: 10.1055/s-0031-1298331.
65. PARK, Sa-Yoon *et al.* - Systems-level mechanisms of action of Panax ginseng: a network pharmacological approach. **Journal of Ginseng Research**. ISSN 12268453. 42:1 (2018) 98–106. doi: 10.1016/j.jgr.2017.09.001.
66. JIN, Yang *et al.* - Mechanisms of Panax ginseng action as an antidepressant. **Cell Proliferation**. ISSN 0960-7722. 52:6 (2019). doi: 10.1111/cpr.12696.
67. ONG, Wei-Yi - Protective effects of ginseng on neurological disorders. **Frontiers in Aging Neuroscience**. ISSN 16634365. 7:JUN (2015). doi: 10.3389/fnagi.2015.00129.
68. LIMANAQI, Fiona *et al.* - Potential Antidepressant Effects of Scutellaria baicalensis, Hericium erinaceus and Rhodiola rosea. **Antioxidants**. ISSN 2076-3921. 9:3 (2020) 234. doi: 10.3390/antiox9030234.
69. HERMIDA, Adriana P. *et al.* - Electroconvulsive Therapy in Depression. **Psychiatric Clinics of North America**. ISSN 0193953X. 41:3 (2018) 341–353. doi: 10.1016/j.psc.2018.04.001.
70. PENG, Zhengwu *et al.* - Mechanism of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Depression. **Shanghai Archives of Psychiatry**. ISSN 10020829. 30:2 (2018) 84–92. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.217047.
71. HOOGENDAM, Janna Marie; RAMAKERS, Geert M. J.; LAZZARO, Vincenzo DI - Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. **Brain Stimulation**. ISSN 1935861X. 3:2 (2010) 95–118. doi: 10.1016/j.brs.2009.10.005.
72. HOWLAND, Robert H. - Vagus Nerve Stimulation. **Current Behavioral Neuroscience Reports**. ISSN 2196-2979. 1:2 (2014) 64–73. doi: 10.1007/s40473-014-0010-5.

73. MÜLLER, Helge H. O. *et al.* - Vagus Nerve Stimulation (VNS) and Other Augmentation Strategies for Therapy-Resistant Depression (TRD): Review of the Evidence and Clinical Advice for Use. **Frontiers in Neuroscience**. ISSN 1662-453X. 12:APR (2018). doi: 10.3389/fnins.2018.00239.

74. RUBIO-VALERA, Maria; CHEN, Timothy; O'REILLY, Claire - New Roles for Pharmacists in Community Mental Health Care: A Narrative Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. ISSN 1660-4601. 11:10 (2014) 10967–10990. doi: 10.3390/ijerph111010967.

75. SCHEERDER, Gert; COSTER, Iris DE; AUDENHOVE, Chantal VAN - Pharmacists' Role in Depression Care: A Survey of Attitudes, Current Practices, and Barriers. **Psychiatric Services**. 59(10):1155-60 (2008). doi: 10.1176/ps.2008.59.10.1155.