

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Antidepressivos:
para além da depressão

Catarina Marques Abreu

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

Dra. Delminda Maria da Costa Simões

2020

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Antidepressivos:
para além da depressão

Catarina Marques Abreu

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

Dra. Delminda Maria da Costa Simões

Declaração de autoria de trabalho

Eu, Catarina Marques Abreu, aluna do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve, com o nº. 52690, declaro ser a autora deste trabalho original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Faro, 29 de setembro de 2020

(Catarina Marques Abreu)

Copyright © Catarina Marques Abreu

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“A satisfação está no esforço e não apenas na realização final.”

Mahatma Gandhi (1869 – 1948)

Agradecimentos

A jornada até este patamar resulta de muitos anos de esforço e dedicação que culminam com esta dissertação. A obtenção do grau mestre é fruto de um grande empenho pessoal, mas também da disponibilidade e amizade daqueles que cruzaram o meu caminho. Desta forma, desejo manifestar a minha gratidão a todos os que, de algum modo, ajudaram na concretização deste projeto. Espero um dia conseguir retribuir todo o apoio que me foi dado.

À Professora Doutora Ana Serralheiro e à Dra. Delminda Simões, respetivamente, orientadora e coorientadora desta dissertação, agradeço que tenham aceitado este desafio, apesar de todas as adversidades que surgiram devido à pandemia atual. Com toda a amabilidade estiveram sempre disponíveis para me guiar nesta grande odisséia, partilhando sempre os seus saberes.

À Dra. Ana André (Médica Interna da formação específica em Neurologia) fico agradecida pela preciosa colaboração que muito contribuiu para a valorização deste trabalho.

À minha orientadora de estágio em farmácia comunitária, Dra. Joana Antunes, e restantes colegas, estou reconhecida pelo apoio, aprendizagens, disponibilidade e flexibilidade neste período tão exigente da minha vida, mas tão enriquecedor. Um agradecimento especial ao Dr. Nuno Fonseca por manifestar especial atenção a este projeto, pelos ensinamentos e pertinência nas sugestões e críticas.

Aos professores que me acompanharam durante o curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, estou eternamente grata por todos os ensinamentos transmitidos.

À minha família e namorado, agradeço o apoio incondicional, por serem sem dúvida o grande pilar da minha vida. Sem vocês não teria tido a oportunidade de seguir os meus sonhos, considerando-me assim uma privilegiada.

Um bem-haja, também, aos meus amigos de infância que sempre me acompanharam e me ampararam nos bons e nos maus momentos.

Uma palavra de apreço é devida, por último, aos meus amigos da Universidade do Algarve, que partilharam esta vivência académica comigo.

Muito obrigada a todos, Catarina Abreu

Resumo

No contexto atual, as doenças mentais constituem uma das principais causas de incapacidade grave na população, com um elevado impacto na vida dos doentes e daqueles que os rodeiam. A terapêutica farmacológica destas doenças assenta fundamentalmente em psicofármacos, sendo uma das principais classes os antidepressivos, que por definição exercem uma ação comprovada no tratamento das perturbações depressivas. Apesar do pressuposto subjacente ao desenvolvimento inicial dos antidepressivos se ter baseado especificamente na atenuação da sintomatologia da depressão, atualmente assiste-se a uma extensão da sua utilização a demais patologias, mentais e não mentais. Em alguns casos, poderá inclusivamente ser observada a aplicação destes fármacos em condições patológicas para as quais não foi concedida aprovação por parte das autoridades reguladoras do medicamento. Estas autoridades são responsáveis por aprovar a introdução de um medicamento no mercado de acordo com um conjunto de critérios específicos. Quando um antidepressivo é utilizado em contexto não oficialmente estabelecido, por exemplo ao nível da indicação terapêutica, esta prática assume a designação de uso *off-label*.

Os objetivos deste estudo consistiram em sistematizar as condições de prescrição e aprovação dos medicamentos, analisar a utilização clínica dos antidepressivos e determinar as respetivas prescrições *off-label* relativas à indicação terapêutica. Após uma ampla pesquisa bibliográfica, a informação recolhida foi confrontada com os dados oficiais da aprovação dos medicamentos presentes no Resumo das Características do Medicamento dos fármacos considerados.

Verificou-se que, *para além da depressão*, os antidepressivos são prescritos em várias patologias (perturbações de ansiedade/bipolar/obsessiva-compulsiva/*stress* pós-traumático, dor, entre outras) e que o seu uso é por vezes em regime *off-label*. Tendo em conta a multiplicidade de mecanismos de ação, perspectiva-se que no futuro, os antidepressivos possam vir a ser usados, ainda, noutras condições patológicas para além daquelas abordadas nesta monografia.

Termos-chave: “antidepressivos”, “prescrição *off-label*”, “indicações terapêuticas”, “depressão”, “autorização de introdução no mercado” e “resumo das características do medicamento”.

Abstract

Nowadays, mental illness is one of the main causes of severe disability in the population, with a high impact on the lives of patients and those around them. The pharmacological therapy of these diseases is based essentially on psychotropic drugs. Antidepressants are one of the main classes of psychotropic drugs, which have been proved, by definition, to yield a well-established action in the treatment of depressive disorders. Although the assumption underlying the initial development of antidepressants was specifically based on the mitigation of the symptoms of depression, there has been currently an extension of its use in other pathologies, both mental and non-mental. In some cases, the application of these drugs may even be observed in pathological conditions, for which its approval has not yet been granted by regulatory authorities. These authorities are responsible for approving the introduction of a medicine on the market according to a set of specific criteria. When an antidepressant is used in an unofficially established context, such as in terms of therapeutic indication, this type of practice is called off-label use.

This study aimed to discuss the conditions of prescription and approval of medicines with the purpose of analyzing the clinical use of antidepressants, and to determine the respective off-label prescriptions related to therapeutic indications. After an extensive bibliographic research, the information collected was compared with the official data on the approval of the considered drugs present in the Summary of Product Characteristics.

It was found that, in addition to depression, antidepressants are prescribed in various pathologies (anxiety/bipolar/obsessive-compulsive/post-traumatic stress disorders, pain, among others) and that their use is often off-label. Considering the multiplicity of mechanisms of action, it is expected that in the future, antidepressants may be used even in other pathological conditions, in addition to those addressed in this monograph.

Keywords: “antidepressants”, “off-label prescription”, “therapeutic indications”, “depression”, “marketing authorisation” and “Summary of product characteristics”.

Lista de Abreviaturas e Siglas

- ADT – Antidepressivo(s) Tricíclico(s)
- AIM – Autorização(ões) de Introdução no Mercado
- ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical Code*
- AVC – Acidente Vascular Cerebral
- BZD – Benzodiazepinas
- CE – Comissão Europeia
- CYP P450 – Citocromo P450
- DDD – Dose diária definida
- DSM-IV – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, versão 4
- DSM-V – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, versão 5
- EMA – *European Medicines Agency*
- EUA – Estados Unidos da América
- FDA – *Food and Drug Administration*
- IMAO – Inibidor(es) da Monoamina Oxidase
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
- INFOMED – Base de dados de medicamentos de uso humano
- IRSN – Inibidor(es) da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
- ISRS – Inibidor(es) Seletivos da Recaptação de Serotonina
- MAO – Monoamina Oxidase
- NCBI – *National Centre for Biotechnology Information*
- NET – *Norepinephrine Transporter*
- NMDA – N-Metil D-Aspartato
- OCDE – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- PAG – Perturbação(ões) de Ansiedade Generalizada
- POC – Perturbação(ões) Obsessiva-Compulsiva
- PSPT – Perturbação(ões) de *Stress* Pós-Traumático
- PubMed – *National Library of Medicine*
- RCM – Resumo(s) das Características do Medicamento
- SERT – *Serotonin Transporter*
- SNC – Sistema Nervoso Central
- SNP – Sistema Nervoso Periférico
- UE – União Europeia

Lista de Figuras

Figura 1.1 Frequência de perturbações psiquiátricas no mundo no ano de 2017.....	1
Figura 1.2 Esquema cronológico das fases de desenvolvimento de um medicamento.....	4
Figura 1.3 Situações possíveis de prescrição <i>off-label</i> de um fármaco	8
Figura 1.4 Percentagens de grupos de fármacos prescritos em <i>off-label</i>	10
Figura 1.5 Estruturas químicas dos antidepressivos unicíclicos, tricíclicos e tetracíclicos.....	17
Figura 1.6 Consumo médio diário em Dose Diária Definida por 1000 habitantes/dia de antidepressivos na população portuguesa de 2000 a 2019.....	18
Figura 1.7 Consumo médio de antidepressivos em Dose Diária Definida em Portugal continental no ano de 2014.....	18
Figura 1.8 Consumo médio de antidepressivos em Dose Diária definida em Portugal continental no ano de 2014 por faixa etária.....	19
Figura 1.9 Percentagem de população por faixa etária (≥ 12 anos) e género que tomou antidepressivos entre 2011 e 2014.....	19
Figura 1.10 Mecanismos de ação das principais classes de antidepressivos.....	22
Figura 4.1 Antidepressivos prescritos em monoterapia e associados a um estabilizador de humor para a perturbação bipolar na Suécia segundo dados do Sistema de Registo Nacional de julho de 2005 a dezembro de 2009.....	35
Figura 4.2 Frequência absoluta do consumo de antidepressivos na população analisada por <i>Shiner B et al.</i>	36

Lista de Quadros

Quadro 1.1 Características gerais dos procedimentos de avaliação para a Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos.....	5
Quadro 1.2 Principais classes de antidepressivos utilizados em Portugal.	16
Quadro 1.3 Afinidades dos antidepressivos a diversos recetores e transportadores.....	23
Quadro 1.4 Frequência dos efeitos adversos comuns associados a cada classe de antidepressivos.....	25
Quadro 4.1 Antidepressivos utilizados como primeira linha e segunda linha no tratamento de perturbações de ansiedade.....	32
Quadro 4.2 Nível de evidência científica dos antidepressivos utilizados como tratamento profilático na enxaqueca.....	39
Quadro 4.3 Especificações dos medicamentos de acordo com a substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, e no que se refere à indicação terapêutica, segundo os Resumos das Características do Medicamento.....	42
Quadro 5.1 Antidepressivos utilizados em regime <i>off-label</i> tendo em conta as patologias consideradas neste projeto.....	55

Lista de Tabelas

Tabela 1.1 Parâmetros farmacocinéticos de alguns antidepressivos.....	26
--	----

Índice

AGRADECIMENTOS	III
RESUMO	IV
ABSTRACT	V
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	VI
LISTA DE FIGURAS	VII
LISTA DE QUADROS	VIII
LISTA DE TABELAS	VIII
ÍNDICE	IX
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO DE UM NOVO MEDICAMENTO.....	3
1.1.1. <i>Concessão da Autorização de Introdução no Mercado</i>	5
1.1.1.1. Procedimento Centralizado	5
1.1.1.2. Procedimento Descentralizado	6
1.1.1.3. Procedimento de Reconhecimento Mútuo.....	6
1.1.1.4. Procedimento Nacional	6
1.1.2. <i>Resumo das Características do Medicamento</i>	6
1.2. PRESCRIÇÃO DE FÁRMACOS	7
1.2.1. <i>Critérios da decisão</i>	7
1.2.2. <i>Prescrição Off-label</i>	8
1.2.2.1. Definição e conceitos	8
1.2.2.2. Estatísticas da utilização.....	9
1.2.2.3. Fundamentação e evidência científica.....	10
1.2.2.4. Riscos e Limites	12
1.3. ANTIDEPRESSIVOS.....	13
1.3.1. <i>Definição e cronologia da descoberta</i>	13
1.3.2. <i>Classificação farmacoterapêutica</i>	15
1.3.3. <i>Estatística da utilização</i>	17
1.3.4. <i>Farmacodinâmica e Farmacocinética</i>	20
2. OBJETIVOS	28
3. METODOLOGIA	29
4. RESULTADOS	30
4.1. UTILIZAÇÃO CLÍNICA DOS ANTIDEPRESSIVOS	30
4.1.1. <i>Perturbações Depressivas</i>	30
4.1.2. <i>Perturbações de Ansiedade</i>	31

4.1.3.	<i>Perturbação de Insónia</i>	32
4.1.4.	<i>Perturbação Bipolar</i>	33
4.1.5.	<i>Perturbação Obsessiva-Compulsiva</i>	35
4.1.6.	<i>Perturbação de Stress Pós-Traumático</i>	36
4.1.7.	<i>Dor</i>	37
4.1.7.1.	<i>Dor neuropática</i>	37
4.1.7.2.	<i>Dor crónica</i>	38
4.1.8.	<i>Perturbações Alimentares</i>	39
4.1.9.	<i>Enurese Noturna e Incontinência Urinária</i>	40
4.1.10.	<i>Perturbações Vasomotoras da Menopausa</i>	40
4.1.11.	<i>Cessação Tabágica</i>	41
4.2.	INDICAÇÃO TERAPÊUTICA DOS ANTIDEPRESSIVOS BASEADA NOS RCM EM VIGOR EM PORTUGAL.....	42
5.	DISCUSSÃO	49
5.1.	PRESCRIÇÃO OFF-LABEL VERSUS ON-LABEL.....	49
5.2.	O PAPEL DO FARMACÊUTICO	56
5.3.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	57
6.	PERSPETIVAS FUTURAS	59
7.	CONCLUSÃO	60
8.	REFERÊNCIAS	62
9.	ANEXOS	72

1. Introdução

A saúde mental é tão relevante quanto a saúde física para a plenitude da vida, sendo a sua importância salientada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) na definição de Saúde como “*um estado de completo bem-estar físico, **mental** e social, e não apenas a ausência de doença ou enfermidade*” (1,2). Distúrbios que afetam a saúde mental causam incapacidade grave quando não tratados convenientemente e, para além disso, têm um pronunciado impacto negativo na qualidade de vida dos doentes e familiares, assim como um elevado custo económico para a sociedade (1).

A incidência de doenças mentais tem aumentado de ano para ano, constituindo atualmente um grave problema de Saúde Pública (1,3). Globalmente, segundo dados da OMS de 2017, 792 milhões de pessoas sofrem de algum tipo de desordem mental, o que constitui cerca de 10,7% da população mundial (1,4). Para além disso, ao longo da vida, estima-se que uma em cada quatro pessoas será afetada por uma doença mental (1,4). Os distúrbios psiquiátricos mais prevalentes são as perturbações de ansiedade e perturbações depressivas como se verifica na Figura 1.1 (4).

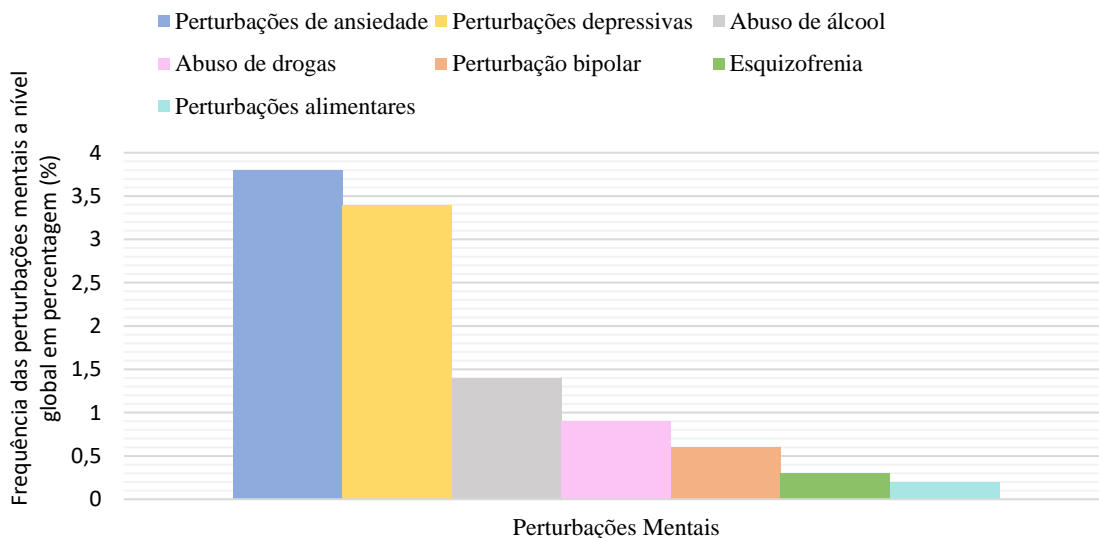


Figura 1.1 Frequência de perturbações psiquiátricas no mundo no ano de 2017 [Adaptado de *Ritchie H et al., 2018*]. No gráfico observa-se que 3,7% da população mundial sofre de perturbações de ansiedade e 3,4% sofre de perturbações depressivas, sendo as patologias mentais de maior prevalência (4).

No caso específico das perturbações depressivas, geralmente designadas como depressão, estas são classificadas pela OMS como as patologias psiquiátricas mais limitantes e o principal rastilho para a morte por suicídio (5). A ideação suicida e consequente consumação são a consequência mais dramática da depressão (5).

Somente uma pequena minoria da população que apresenta perturbações mentais recebe tratamento (1). Em contrapartida, a instituição de uma terapêutica para o tratamento destas doenças é muitas vezes necessária e inevitável, sendo normalmente baseada em psicofármacos (3). Estes fármacos irão mitigar os sinais e sintomas, diminuir a incapacidade, controlar a patologia, abreviar a duração e/ou prevenir recorrências da mesma (1,3).

Os antidepressivos são os psicofármacos que por definição são responsáveis por aliviar os sinais e sintomas de perturbações depressivas (6,7). No entanto, assiste-se frequentemente ao uso clínico destas moléculas para patologias diferentes da categoria terapêutica para a qual foram inicialmente desenvolvidas (6,7). A extensão da aplicação dos antidepressivos a outras patologias *para além da depressão* foi adotada gradualmente com a descoberta da plasticidade de ação deste grupo de fármacos (8–12).

A aplicação dos antidepressivos às diversas patologias está regulamentada e definida pelas entidades reguladoras do medicamento naqueles que são os «bilhetes de identidade» do medicamento (13). Quando a utilização de um fármaco foge à regra e às especificações definidas, esta prática é considerada *off-label* (14–19). Assim, quando a prescrição surge neste contexto, existe a possibilidade de esta se basear em evidência científica menos robusta (20). Devido ao facto das situações *off-label* estarem pouco estudadas, não existe um perfil de segurança e eficácia documentado para estes casos (20).

Embora existam várias possibilidades de utilização *off-label* de um medicamento por esta não estar em concordância com as especificações exigidas (citadas no capítulo 1.2.2.1), nesta dissertação e no que se refere aos antidepressivos, apenas será discriminada a prescrição *off-label* relativa às indicações terapêuticas destes fármacos (21,22).

1.1. Autorização de Introdução no Mercado de um novo medicamento

O processo de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) constitui a penúltima fase do ciclo de introdução de um novo medicamento no mercado (13). A entidade responsável pela análise da validade e aprovação de medicamentos em Portugal é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) (13,21). A concessão da AIM é regulada em Portugal pelos mesmos procedimentos e normas em vigor na União Europeia (UE) (21,22). A nível europeu, a *European Medicines Agency* (EMA) é a entidade competente para a avaliação e aprovação de medicamentos (20). As agências reguladoras do medicamento são responsáveis por proteger a saúde pública assegurando a qualidade dos fármacos de uso humano, veterinário e dispositivos médicos (23). A decisão da introdução de um medicamento no mercado deve ser tomada tendo em conta os critérios de qualidade, segurança e eficácia que o medicamento deve respeitar, de modo a evitar riscos para a saúde individual e coletiva (13,24).

O requerimento de introdução no mercado é dirigido ao presidente do INFARMED acompanhado de uma série de documentos apresentados no Anexo 1 (13). Posteriormente, esta documentação é analisada por uma equipa de técnicos especializados através dos requisitos de qualidade, segurança e eficácia (13,21). Este processo de avaliação deve munir-se de toda a informação cedida pela entidade promotora do novo fármaco, de modo a que seja possível averiguar o binómio risco-benefício com vista à garantia da integridade dos doentes, dos profissionais de saúde e sistemas de saúde (19).

Previamente à AIM, um longo e complexo processo de investigação e desenvolvimento ocorreu para que o medicamento seja utilizado na prática clínica (22). Desde o início da investigação de uma nova molécula até à chegada do medicamento ao mercado decorrem cerca de 12 a 13 anos, como se observa na Figura 1.2 (25).

Aquando da necessidade da atualização da AIM de um medicamento, quer seja por nova dosagem, forma farmacêutica, via de administração, extensão ou alteração de indicações terapêuticas, as empresas farmacêuticas responsáveis podem sempre elaborar um novo projeto para o medicamento (13,22). Estas modificações serão novamente alvo de avaliação pela entidade regulamentar e, caso sejam aprovadas, serão incluídas na AIM já em vigor (13,22).

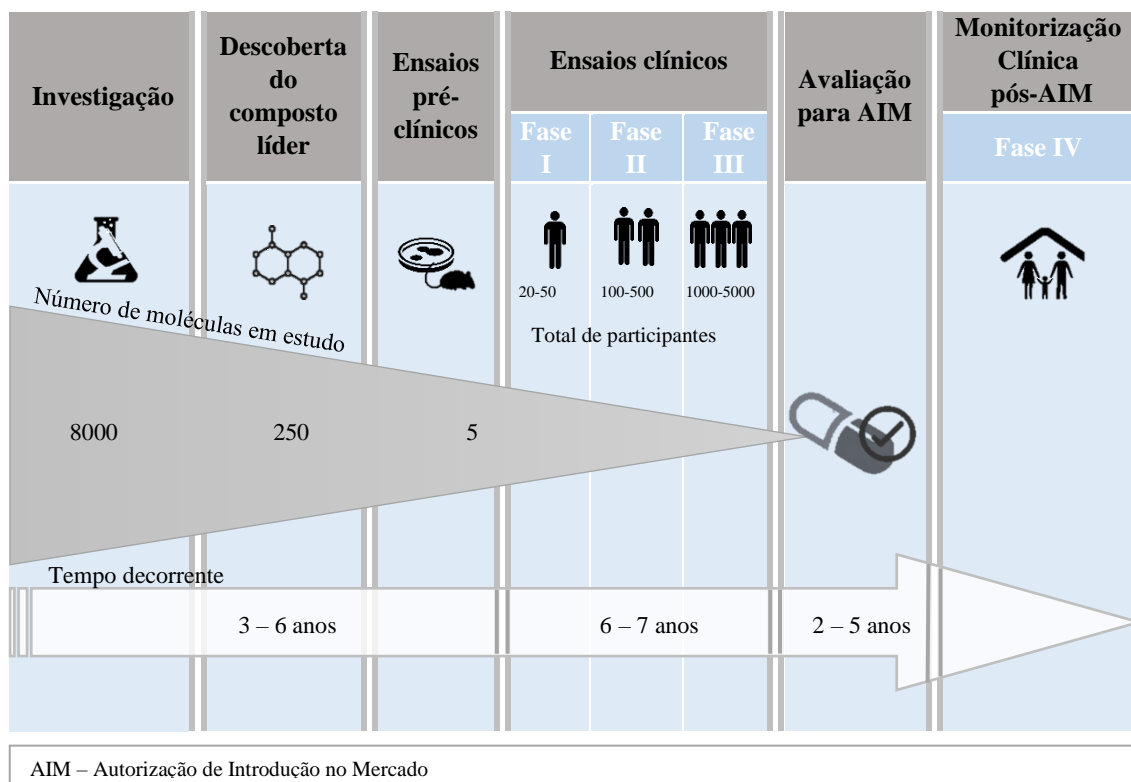


Figura 1.2 Esquema cronológico das fases de desenvolvimento de um medicamento [Adaptado de Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (Apifarma), 2016]. Neste cronograma, é possível observar todo o processo desde a investigação de um novo fármaco até à sua chegada ao mercado, e a fase posterior de pós-autorização. Antes do início dos ensaios pré-clínicos e clínicos, várias etapas são necessárias para a identificação e otimização da estrutura do futuro fármaco (descoberta e validação do alvo terapêutico e do composto líder). Posteriormente à descoberta do composto líder (molécula com potencial para tratar a doença) uma série de ensaios pré-clínicos (em laboratório) seguidos de ensaios clínicos (em humanos) são efetuados para estabelecer a segurança, eficácia e características farmacêuticas do medicamento. Os ensaios clínicos iniciam-se com um pequeno grupo de voluntários saudáveis (fase I) e, após confirmação da segurança, os ensaios seguintes são realizados em doentes (fase II e III). Ao longo de todo o processo, uma série de moléculas candidatas são estudadas até à determinação do composto final. O novo fármaco é depois submetido à AIM. Após a introdução no mercado, vão decorrer na comunidade os ensaios clínicos de fase IV que permitem detetar novas reações adversas ao medicamento em contexto real de utilização (farmacovigilância) (25).

O sistema regulamentar europeu da AIM engloba quatro tipos de procedimentos, quer a nível europeu (de forma concertada em todos os estados-membros ou países do espaço económico europeu) ou nacional, estando categorizados no Quadro 1.1 (13,21). O regime jurídico nacional e europeu de AIM do medicamento está estipulado no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (13).

Quadro 1.1 Características gerais dos procedimentos de avaliação para a Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos [Decreto-Lei n.º 176/2006].

Procedimento	Centralizado	Descentralizado	Reconhecimento Mútuo	Nacional
Entidade Avaliadora	EMA CHMP	Autoridade Nacional do estado-membro de referência designado	Autoridade Nacional do estado-membro de referência	Autoridade Nacional do país
Concessão da AIM	Comissão Europeia (CE)	Autoridades Nacionais de cada país	Autoridades Nacionais de cada país	Autoridade Nacional do país
Condição AIM	Autorização Europeia	Autorização Nacional	Autorização Nacional	Autorização Nacional

AIM – Autorização de Introdução no Mercado
 CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*
 EMA – *European Medicines Agency*

Um pedido de AIM de um novo medicamento, para o qual já existe um medicamento de referência aprovado, não requer o processo submissão do fármaco a ensaios pré-clínicos e clínicos (13). Neste caso, a empresa farmacêutica deve apenas demonstrar que o novo medicamento é similar (genérico) ao medicamento de referência já existente, sendo necessário que este último esteja aprovado há pelo menos oito anos (13).

1.1.1. Concessão da Autorização de Introdução no Mercado

1.1.1.1. Procedimento Centralizado

No processo de AIM centralizado, os medicamentos são aprovados pela Comissão Europeia (CE) com base no parecer da EMA, sendo a autorização da comercialização concedida para todos os estados-membros da UE (22). Em cada estado-membro são nomeados peritos que irão constituir um comité europeu, o *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) (21). Uma avaliação independente é realizada por dois peritos deste comité, sendo emitido um relatório que será depois aprovado, ou não, por todos os elementos do comité (21).

1.1.1.2. Procedimento Descentralizado

No Procedimento descentralizado de AIM, a empresa responsável pelo medicamento efetua o pedido em vários estados-membros de interesse e em simultâneo (13). Neste caso, o medicamento em causa não possui ainda AIM em qualquer estado-membro (21). Um dos países será designado estado-membro de referência e terá a responsabilidade de elaborar um relatório de avaliação, que será posteriormente aprovado de forma independente nos outros países (13,21). O INFARMED apenas irá atuar como entidade reguladora do estado-membro de referência, se o requerente de AIM o solicitar (13).

1.1.1.3. Procedimento de Reconhecimento Mútuo

Quando um determinado estado-membro da UE já concedeu a AIM a um medicamento através do procedimento nacional, esta decisão pode ser expandida a outros países europeus (21). O pedido de AIM a outros países terá por base a primeira avaliação e autorização do medicamento já concluída no estado-membro considerado de referência (21). O processo de reconhecimento mútuo propriamente dito corresponde ao reconhecimento entre estados-membros; por exemplo, o reconhecimento em Portugal de uma AIM já aprovada num outro estado-membro, ou o reconhecimento de uma AIM de um medicamento aprovado em Portugal noutro país da UE (13).

1.1.1.4. Procedimento Nacional

Em Portugal, o procedimento nacional de AIM consiste num sistema de avaliação e autorização de medicamentos que está sob a alçada da autoridade nacional, designada INFARMED (13). Este procedimento aplica-se quando a introdução de um medicamento no mercado apenas é dirigida a um estado-membro (21).

1.1.2. Resumo das Características do Medicamento

A informação obrigatória e pertinente relativa ao medicamento encontra-se sistematizada nos documentos referentes ao Resumo das Características do Medicamento (RCM), folheto informativo e rotulagem (13). O RCM é um documento próprio dirigido aos profissionais de saúde que caracteriza de forma sumária a informação científica relevante necessária à correta utilização do medicamento, como se observa no Anexo 2 (13). O folheto informativo e a rotulagem contêm informação importante direcionada aos doentes (13,20).

A informação terapêutica presente no RCM é representativa de todos os dados apresentados para o processo de aprovação e, foi alvo de uma longa avaliação por parte do INFARMED e/ou EMA (no contexto europeu), aquando da AIM (19).

Geralmente, o RCM aprovado para um determinado medicamento de referência é depois expandido a outros medicamentos com as mesmas propriedades, definidos como medicamentos genéricos (13). Neste caso, enquanto a entidade responsável pelo medicamento de referência possuir os direitos de propriedade industrial, não é permitida a divulgação das partes do RCM relativas às indicações terapêuticas e à dosagem deste fármaco (13). Após a obtenção dos direitos de propriedade industrial e a AIM, a empresa farmacêutica beneficia da exclusividade de exploração do medicamento por um período de 20 anos (26). Somente 10 anos após a AIM do medicamento de referência, os genéricos poderão entrar no mercado segundo as condições descritas acima (26).

1.2. Prescrição de fármacos

1.2.1. Critérios da decisão

A prescrição farmacoterapêutica deve basear-se na melhor evidência científica, estando muitas vezes a informação presente em *guidelines* (normas de orientação clínica) e nos documentos informativos de cada medicamento (RCM e folheto informativo) à disposição da classe médica (27). É importante que a prescrição se baseie nas recomendações definidas na AIM dos medicamentos por garantir que todos os ensaios necessários à aprovação do medicamento para uma indicação terapêutica foram efetuados (28). No entanto, o ato da prescrição irá sempre depender da liberdade de deliberação e decisão individual de cada prescriptor (19). O médico, acima de tudo, deve apoiar a decisão farmacoterapêutica no “conhecimento científico atual” e deve avaliar de forma criteriosa o potencial risco/benefício e custo/efetividade da aplicação de determinada terapêutica (20,29).

As *guidelines* são elaboradas de acordo com a evidência científica, que pode estar fundamentada em estudos de elevada ou baixa qualidade, e nem sempre estão em concordância com as AIM do medicamento (20,29). Contudo, as *guidelines* constituem, muitas vezes, a fonte de informação mais atualizada e apropriada, dado que estão em constante atualização (20).

Quando a prescrição não segue as normas definidas na AIM do medicamento, ela deve assentar numa forte evidência científica, e ser limitada aos casos em que não existe outra alternativa terapêutica (19). É essencial que após a implementação da terapêutica, o doente seja alvo de monitorização para avaliação do resultado (19).

1.2.2. Prescrição *Off-label*

1.2.2.1. Definição e conceitos

As designações ‘on-label’ e ‘off-label’ referem-se à prescrição e utilização de medicamentos em conformidade, ou não, com as indicações aprovadas aquando da AIM (14–19). A prática ‘off-label’ representa, assim, a prescrição e uso da medicação num contexto não descrito nos conteúdos da AIM do medicamento e, portanto, não aprovado pelas entidades reguladoras (14–19). Quando determinados critérios, tais como a indicação terapêutica, dosagem, forma farmacêutica, posologia, duração do tratamento, via de administração e população-alvo não estão de acordo com as conformidades descritas na AIM, surge uma situação *off-label*, como está esquematizado na Figura 1.3 (15–18). Genericamente, existem dois tipos principais de prescrição *off-label*: a utilização de um fármaco para uma patologia não autorizada de acordo com a AIM, e a utilização de um fármaco aprovado para uma determinada patologia, mas em que outros critérios inerentes à sua prescrição não estão em concordância com a AIM (22).



Figura 1.3 Situações possíveis de prescrição *off-label* de um fármaco [Adaptado de *Eguale T et al., 2012*]. A prescrição *off-label* caracteriza-se por ser uma prescrição de um fármaco cuja dosagem, duração do tratamento, forma farmacêutica, indicação terapêutica, população-alvo, posologia ou via de administração em desacordo com a Autorização de Introdução no Mercado (15–18).

Para contornar a problemática do *off-label*, as empresas farmacêuticas detentoras da AIM do medicamento podem sempre solicitar uma atualização da AIM (19,22). Para tal, um novo processo de AIM e consequentemente novos ensaios clínicos são necessários (19,22). A atualização da AIM surge em várias circunstâncias, tais como a extensão do uso de um fármaco para uma nova patologia devido ao efeito de classe (possibilidade de fármacos da mesma classe farmacológica terem eficácia na mesma patologia), o alargamento do uso de um medicamento a formas mais leves da doença (tendo sido estudado nas formas mais graves), ou a extensão da utilização a outras patologias, quando estas estão clinicamente relacionadas, ou evidenciam uma fisiopatologia ou sintomatologia semelhante (19,22).

1.2.2.2. Estatísticas da utilização

Tradicionalmente julga-se que a prescrição *off-label* tem lugar apenas em casos excecionais (22). No entanto, esta prescrição tem um espectro mais alargado dado que as *guidelines* promovem esta prática clínica nos seus algoritmos terapêuticos, tanto como terapêuticas de primeira linha como de última linha (22).

Estima-se que a prevalência da prescrição *off-label* é cerca de 21% de todas as prescrições de fármacos em doentes adultos no ambulatório anualmente (e cerca de 25% no meio hospitalar), segundo a literatura (30,31).

Dentro dos diversos usos *off-label*, as situações mais frequentes são a utilização de fármacos para condições clínicas não aprovadas, e a aplicação de tratamentos a grupos etários não indicados na AIM (32). Também é evidente que os fármacos com mais indicações terapêuticas aprovadas pelas entidades reguladoras do medicamento apresentam um menor volume de prescrição *off-label* comparativamente a fármacos menos abrangentes (18).

Vários estudos evidenciaram que os fármacos mais prescritos para situações não aprovadas foram os psicotrópicos (17,18,22,30). A Figura 1.4 permite observar a frequência das prescrições *off-label* de acordo com as diferentes indicações terapêuticas dos fármacos, e constatar que os fármacos psicotrópicos são os mais prescritos nestas condições (18). De referir que num estudo conduzido por *Radley D* e seus colaboradores, a amitriptilina e a gabapentina foram os fármacos mais prescritos em *off-label* (17,22,30).

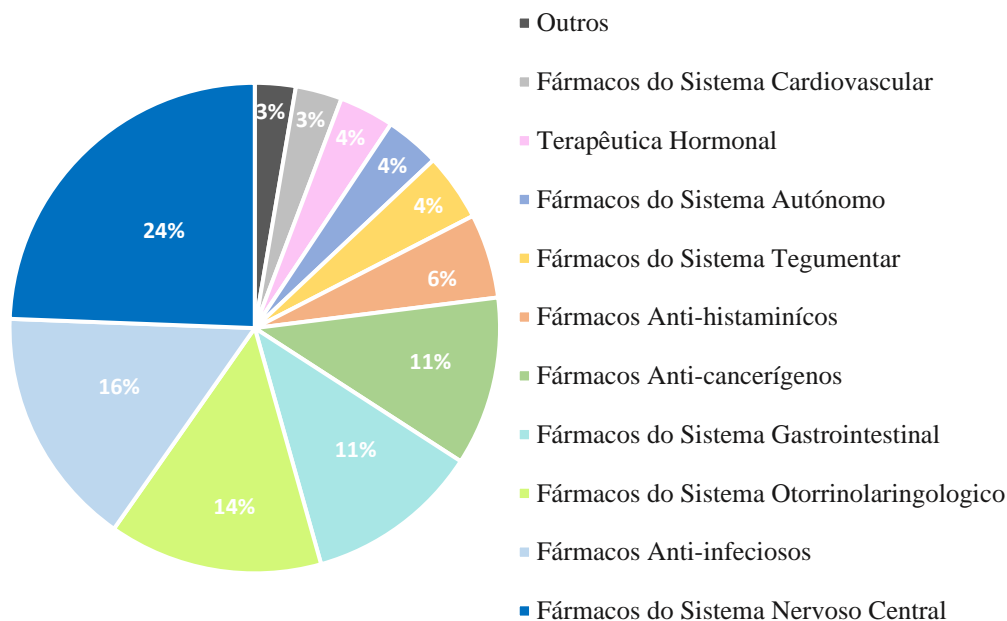


Figura 1.4 Percentagens de grupos de fármacos prescritos em *off-label* [Adaptado de *Egualé T et al., 2012*]. Os fármacos mais prescritos em *off-label* são os que atuam ao nível do Sistema Nervoso Central (18).

1.2.2.3. Fundamentação e evidência científica

Para que os medicamentos sejam introduzidos no mercado, eles devem obedecer a critérios de segurança, qualidade e eficácia para as determinadas indicações clínicas a que estão designados (15,32,33). Todo o estudo sistemático de avaliação do desempenho de um medicamento é estabelecido especificamente para uma determinada doença e segundo critérios bem definidos (32,33). No entanto, as entidades reguladoras do medicamento não controlam a prática médica, nomeadamente a prescrição de fármacos, o que leva à liberdade de prescrição terapêutica sem implicações legais quanto ao não cumprimento do disposto nas AIM (32,33). Na realidade, não existe qualquer lei que regule a prescrição médica *off-label*, cabe assim ao médico deliberar qual a melhor opção terapêutica para cada doente consoante um conjunto de critérios que devem ser avaliados (19,34). Tratando-se de um campo não convenientemente legislado, o médico tem plena consciência de que a sua responsabilidade civil e criminal podem estar comprometidas nestes casos (22). Os médicos prescritores podem recorrer a um fármaco que não esteja aprovado para uma determinada patologia desde que este contribua para o bem do doente (princípio da beneficência) (35). Para além disso, segundo os princípios éticos que regem

a deontologia médica, a utilização *off-label* de medicamentos deve ser exposta ao doente de forma explícita com vista à obtenção do respetivo consentimento informado (19,20).

A utilização *off-label* de fármacos fundamenta-se, habitualmente, na crença de que o mecanismo de ação de um medicamento pode ser benéfico na fisiopatologia de outra doença (19).

A prática *off-label* é relativamente comum aquando da ausência de uma alternativa terapêutica para uma patologia (19). Os contextos em que não existe qualquer alternativa terapêutica aos fármacos em *off-label* são, também, frequentes na prática clínica (22). Trata-se principalmente da faixa etária pediátrica, em que a maioria dos medicamentos são usados sem que haja uma evidência científica muito forte, dada a importância da componente ética que limita a realização de ensaios clínicos em crianças (22). Esta situação verifica-se também em mulheres grávidas, a amamentar ou em indivíduos de uma idade muito avançada (35). De modo similar, o uso de fármacos em regime *off-label* é justificado nas doenças raras em que ainda não existe uma terapêutica eficaz estudada (19,22). Em determinadas doenças raras, não existe a possibilidade de realização de ensaios clínicos suficientes, assim o uso de fármacos não aprovados torna-se a única hipótese viável para estas situações (22). Casos menos comuns de prescrição de fármacos *off-label* acontecem quando as terapêuticas tardam em ser aprovadas para novas indicações, dado o processo moroso da renovação da AIM (19,22).

De acordo com o estudo mais citado a nível global sobre a prescrição *off-label*, “*Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians*” de Radley D et al. (2006), a maioria das aplicações *off-label* não se baseia numa evidência científica forte que suporte esta prática (30). Pelo contrário, o estudo “*Drug, Patient, and Physician Characteristics Associated With Off-label Prescribing in Primary Care*” de Egualé T et al. (2012), sobre as prescrições eletrónicas entre janeiro de 2005 e dezembro de 2009 em Quebec (Canadá), revelou que 79% das prescrições *off-label* se baseavam numa evidência científica forte (18).

Diversos estudos classificam a «credibilidade» do *off-label* através do sistema *DrugPoints System* que compreende três categorias: o nível de eficácia (eficaz, parcialmente eficaz, inconclusivo ou ineficaz), a especificidade da recomendação (todos os doentes, a maioria dos doentes, doentes em específico, não recomendado) e o nível de evidência científica (com estudo clínico randomizado com resultados consistentes, com

estudo clínico randomizado com resultados inconsistentes, sem estudo clínico randomizado) (36).

A prescrição *off-label* pode apresentar benefícios, no sentido em que, para além de ser considerada uma opção terapêutica válida, constitui uma inovação na prática clínica, dinamizando-a (17,19). Nestas circunstâncias, esta modalidade de prescrição constitui um motor para o desenvolvimento de ensaios clínicos tendo em vista novas indicações terapêuticas (17,19). De igual modo, esta prescrição promove também a descoberta de terapêuticas para doenças raras (17,19).

1.2.2.4. Riscos e Limites

O uso de fármacos em situação *off-label* é controverso uma vez que a sua aplicação em indicações clínicas para as quais eles não foram estudados e desenvolvidos suscita diversas questões de índole ética e clínica (20). O longo e complexo processo de avaliação e aprovação para introdução de um novo medicamento no mercado existe para promover a segurança e a integridade de doentes, médicos prescritores e sistemas de saúde (22). Quando um fármaco é aplicado em modo *off-label*, estes requisitos podem não estar garantidos (20). Por isso, o uso de medicamentos em regime *off-label* pode contribuir para o aumento do risco associado a erros de medicação e efeitos indesejados (14,18,37).

Corroborando o facto das indicações *off-label* não estarem devidamente documentadas, é difícil realizar uma farmacovigilância eficaz dos medicamentos (22). Assiste-se, assim, a um encobrimento dos problemas de segurança farmacológica destas moléculas derivado da dificuldade em reportar os respetivos efeitos adversos (22).

As indústrias farmacêuticas, por sua vez, podem não manifestar interesse na realização de ensaios clínicos para novas indicações terapêuticas devido ao uso *off-label* dos fármacos, conduzindo a uma descredibilização do processo de AIM (22).

Por outro lado, o uso de medicamentos para casos que não foram previamente estudados e aprovados pode suscitar um constrangimento económico para a despesa pública em saúde (19). Terapêuticas com indicações mais abrangentes e com uma maior prevalência de prescrição incrementam os gastos do Estado com esses medicamentos (19). O facto de existir uma lapso legislativo relativamente à regulação da prescrição nestes termos poderá potenciar este fenómeno (19). Por esse motivo, as

autoridades, em caso de necessidade, podem auditar ou monitorizar a prescrição médica com vista a racionalizar os recursos (22).

Sob o ponto de vista legal, a legislação portuguesa prevê que o uso de um medicamento para fins não aprovados pelas entidades reguladoras não seja participado (19). Não obstante, devido ao facto de não existir um controlo nas farmácias sobre a indicação dos medicamentos dispensados, tal regra raramente chega a ser aplicada (19). Em certos países, como é o caso da Suíça, a comparticipação dos medicamentos prescritos em *off-label* (reembolso) não é garantida, devendo a prescrição ser claramente justificada (35).

São aplicadas penalizações legais às entidades que promovam ou publicitem medicamentos para indicações não aprovadas, quer ao nível das farmácias ou das próprias indústrias (19,22).

É particularmente preocupante o uso de fármacos para indicações não aprovadas quando estes são recém-introduzidos no mercado (22). Neste contexto, a disponibilidade de evidência científica quanto à segurança e eficácia dos medicamentos encontra-se claramente comprometida (22).

1.3. Antidepressivos

1.3.1. Definição e cronologia da descoberta

Por definição, os antidepressores, comumente referidos como antidepressivos, são fármacos com ação comprovada no tratamento das perturbações depressivas (38). Na prática, o que se verifica é que existem várias doenças com sintomatologia predominantemente depressiva e portanto, os antidepressivos podem ser aplicados nestas situações (7,38).

A teoria que tenta explicar a origem dos episódios depressivos é a *hipótese monoaminérgica*, tendo sido inicialmente proposta por *Schildkraut* em 1965, e desenvolvida ao longo dos anos por diversos investigadores (39,40). Segundo esta teoria, as perturbações depressivas e as doenças que apresentam episódios depressivos associados têm origem numa desregulação dos neurotransmissores, nomeadamente as monoaminas serotonina e noradrenalina (39,40). O défice destes neurotransmissores provoca episódios depressivos, enquanto que o seu excesso provoca episódios de

mania (41). Foi relevante para a consolidação desta teoria, a associação positiva entre a elevada eficácia de fármacos usados no tratamento das perturbações depressivas, como os antidepressivos, e o conhecimento do mecanismo bioquímico dos neurotransmissores no Sistema Nervoso Central (SNC) implicado nestas patologias (39,40). No entanto, apesar do efeito farmacológico destas moléculas se iniciar rapidamente, o efeito terapêutico só é alcançado após algumas semanas de tratamento (39,40).

Vários sedativos e narcóticos foram aplicados durante anos no tratamento da depressão (42). A partir de 1930, alguns estimulantes do SNC, como por exemplo as anfetaminas, começaram a ser utilizados para a depressão, apesar de apresentarem baixa eficácia (42). No final da década de 1950, duas das principais classes de fármacos antidepressivos foram descobertas: os Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO) e os Antidepressivos Tricíclicos (ADT), sendo considerados fármacos de primeira geração (7,23,42).

Os IMAO foram a primeira classe de antidepressivos a ser utilizada em larga escala para o tratamento das perturbações depressivas, mas apresentavam problemas ao nível da farmacocinética que comprometia a sua eficácia e segurança, tais como interações medicamentosas e com alimentos (7,43). Gradualmente houve a substituição dos IMAO pelos ADT, que foram largamente prescritos até ao desenvolvimento dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) (7,40).

A introdução no mercado do primeiro fármaco pertencente à classe dos ISRS (fluoxetina), durante a década de 70 do século XX, alterou radicalmente o paradigma da prescrição dos antidepressivos (23,40). Os ISRS ficaram particularmente famosos pela sua elevada tolerabilidade, segurança em sobredosagem, facilidade de uso, relação custo-benefício e amplo espectro de utilização (40).

Com o desenvolvimento das novas classes de antidepressivos, mais seguros, eficazes e seletivos, os médicos não especialistas na área ficaram capacitados para prescrever antidepressivos aos doentes (23,40). Anteriormente, apenas os médicos especialistas em psiquiatria podiam prescrever antidepressivos, dada a complexidade das classes farmacológicas até então existentes (IMAO e ADT) (23,40).

A ambição da criação de fármacos antidepressivos mais eficazes e seguros do que os ISRS levou à produção do primeiro Inibidor da Recaptação de Serotonina e

Noradrenalina (IRSN) (23). Os ISRS e IRSN são os medicamentos mais usualmente prescritos desde então, sendo designados de antidepressivos de 2ª geração (23).

O desenvolvimento de outros antidepressivos levou à descoberta mais recente de novos fármacos, que não se incluem nas categorias anteriormente descritas, antidepressivos pertencentes a classes químicas específicas (antidepressivos unicíclicos e tetracíclicos) e antidepressivos atípicos, com mecanismos farmacológicos diferentes dos restantes antidepressivos (41).

Em 1970, surgiu a primeira evidência de que os antidepressivos poderiam ser indicados para o tratamento de problemas de ansiedade, tendo sido observados resultados positivos com o uso de ADT e IMAO no tratamento de perturbações de pânico (9). Desde então, os antidepressivos destronaram diversas classes de medicamentos no algoritmo terapêutico destas afeções, constituindo atualmente a 1.ª linha de tratamento para as perturbações de ansiedade, como as perturbações de pânico com ou sem agorafobia, ansiedade generalizada e fobias, Perturbação Obsessiva-Compulsiva (POC) e Perturbação de *Stress* Pós-Traumático (PSPT) (8).

Os antidepressivos são fármacos de manuseamento clínico complexo (23). Inclusive, a terapêutica antidepressiva pode ser prescrita em monoterapia ou em associação com fármacos de outras classes, nomeadamente psicofármacos, ou com recurso à psicoterapia (38).

No momento da prescrição médica de antidepressivos, os prescritores devem ter em atenção um conjunto de variáveis: preferências do doente, resposta anterior a antidepressivos, tolerabilidade individual, comorbilidades (doença cardiovascular, patologia tiroideia, patologia neurológica e/ou metabólica), abuso ou dependência de álcool e/ou outros psicotrópicos, custo do tratamento e potenciais interações medicamentosas (27,44).

1.3.2. Classificação farmacoterapêutica

Não existe uma classificação consistente relativamente aos fármacos psicotrópicos, categoria em que se inserem os antidepressivos (6). Por esse motivo, grande parte das classes de fármacos são denominadas e categorizadas de acordo com a sua estrutura química, alvo bioquímico, efeito farmacológico ou uso clínico (6).

Segundo a classificação farmacoterapêutica de medicamentos aprovada no Despacho n.º 4742/2014 do Ministério da Saúde, de 21 de março, os medicamentos comumente conhecidos como Antidepressivos são incluídos no grupo farmacoterapêutico 2 (medicamentos afetos ao SNC), e no subgrupo Psicofármacos, nominalmente designado por 9. De entre os medicamentos psicofármacos, distinguem-se 4 classes: 1-Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos; 2-Antipsicóticos; 3-Antidepressores; 4-Lítio. Os Antidepressivos encontram-se então no grupo 2.9.3 (45).

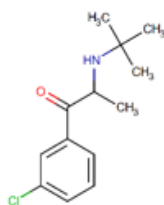
De acordo com o sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC), os antidepressivos apresentam o código N06A (46). Encontram-se no grupo farmacoterapêutico associado ao Sistema Nervoso (N), e no subgrupo dos fármacos psicoanalépticos (06) com a designação A (46).

Na prática, os antidepressivos são preferencialmente categorizados em função do seu mecanismo de ação, como se verifica no Quadro 1.2, por ser um sistema de classificação mais adequado à prática clínica, e porque os antidepressivos de nova geração não compartilham estruturas químicas comuns (11,39).

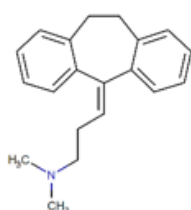
Quadro 1.2 Principais classes de antidepressivos utilizados em Portugal [Guthrie SK et al., 2012; Thompson D, 2017; DeBattista C, 2018; Base de dados de medicamentos de uso humano (Infomed), 2020].

Classes	Fármacos
ISRS	Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina
IRSN	Duloxetina, milnaciprano, venlafaxina
ADT	Amitriptilina, clomipramina, dosulepina, imipramina, nortriptilina, trimipramina
IMAO	Moclobemida, pirlindol
Antidepressivos Atípicos	Agomelatina, escetamina, reboxetina, tianeptina, trazodona, vortioxetina
Antidepressivos tetracíclicos	Maprotilina, mianserina, mirtazapina
Antidepressivos unicíclicos	Bupropiom
ADT – Antidepressivos Tricíclicos IMAO – Inibidores da Monoamina Oxidase IRSN – Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina	

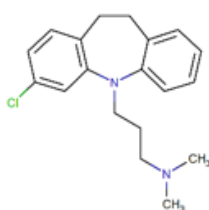
Alguns fármacos antidepressivos são classificados segundo a sua estrutura química em antidepressivos unicíclicos, tricíclicos e tetracíclicos, como esquematizado na Figura 1.5 (40).

Antidepressivos unicíclicos

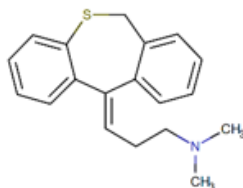
Bupropiom

Antidepressivos tricíclicos

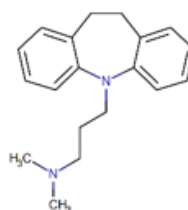
Amitriptilina



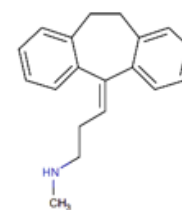
Clomipramina



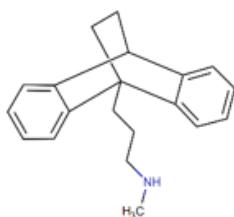
Dosulepina



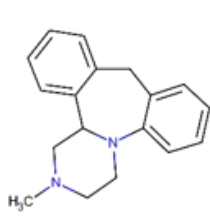
Imipramina



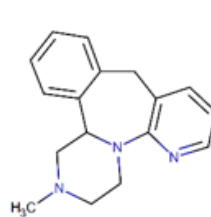
Nortriptilina

Antidepressivos tetracíclicos

Maprotilina



Mianserina

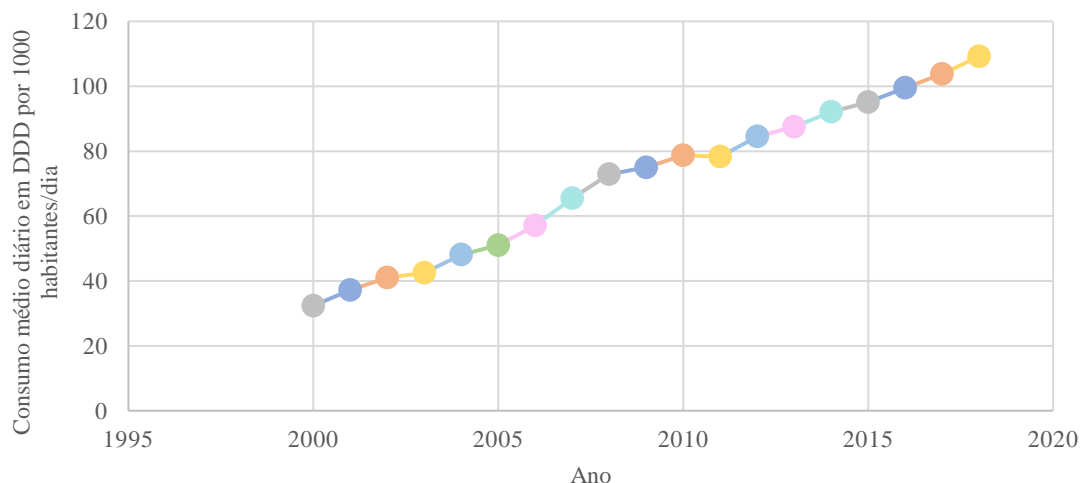


Mirtazapina

Figura 1.5 Estruturas químicas dos antidepressivos unicíclicos, tricíclicos e tetracíclicos [Adaptado de Drugbank, 2020]. A denominação dos antidepressivos unicíclicos, tricíclicos e tetracíclicos deriva da sua estrutura química. Os tetracíclicos possuem 4 anéis de carbono, os tricíclicos têm 3 anéis e os unicíclicos apenas 1 anel (40,47).

1.3.3. Estatística da utilização

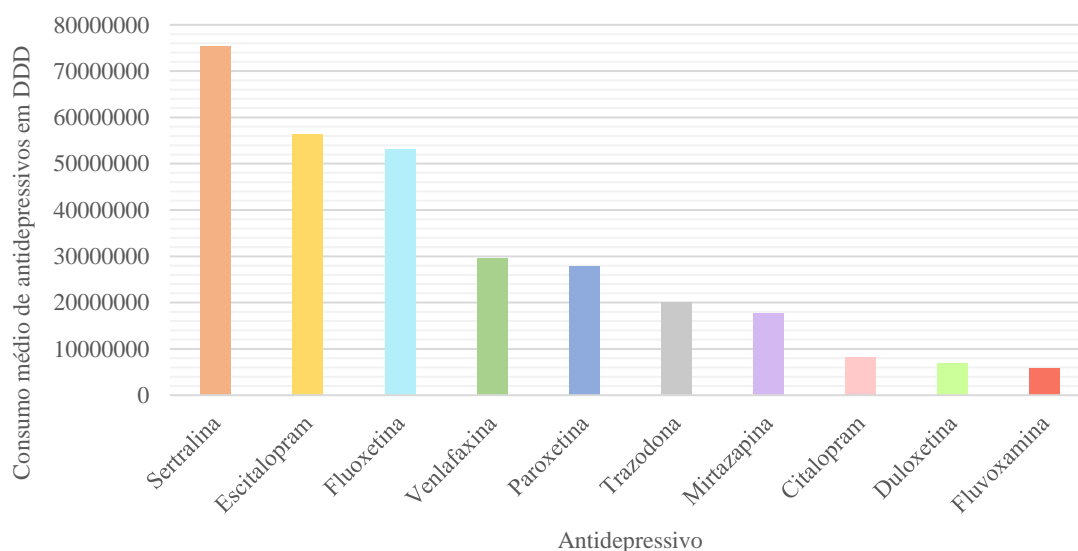
O consumo de antidepressivos tem aumentado aos longo dos anos na maioria dos países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), sendo Portugal exemplo dessa tendência crescente, como se verifica na Figura 1.6 (11,48). O aumento do consumo de antidepressivos pode ser explicado pelo aumento das prescrições destes fármacos e também pela crescente intensidade e duração dos tratamentos (49). Por outro lado, os antidepressivos têm um “largo espectro de ação”, atuando tanto em perturbações depressivas como nouro tipo de patologias (49).



DDD – Dose Diária Definida

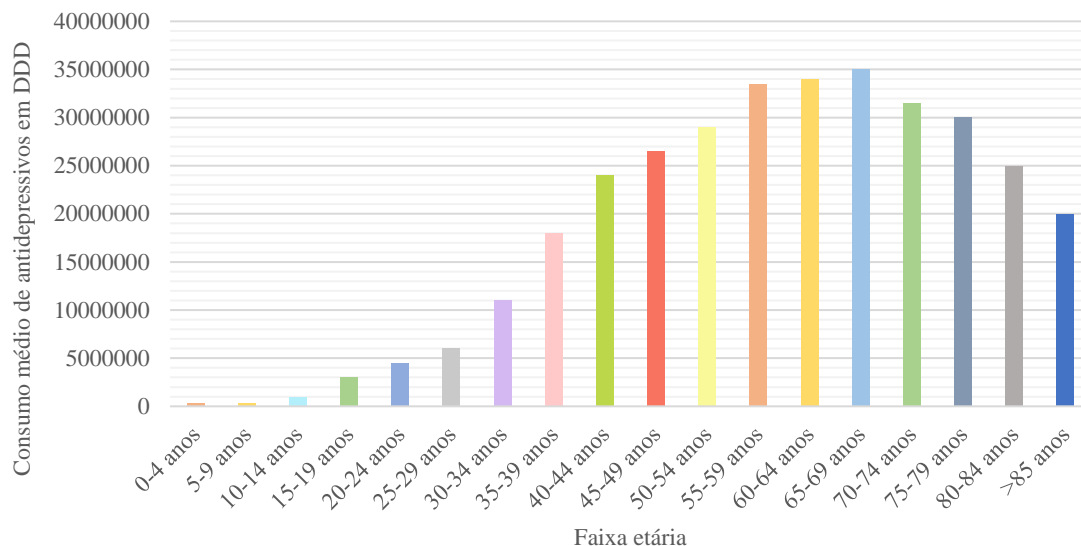
Figura 1.6 Consumo médio diário em Dose Diária Definida por 1000 habitantes/dia de antidepressivos na população portuguesa de 2000 a 2019 [Adaptado de Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), 2020]. No gráfico, observa-se a tendência crescente do aumento do consumo de antidepressivos em DDD de 2000 a 2019.

Na Figura 1.7 e 1.8, é possível observar o consumo de diversos antidepressivos em Portugal em Dose Diária Definida (DDD) no ano de 2014, bem como a distribuição do consumo por faixa etária (50).



DDD – Dose Diária Definida

Figura 1.7 Consumo médio de antidepressivos em Dose Diária Definida em Portugal continental no ano de 2014 [Adaptado de Carvalho AA *et al.*, 2016]. Os antidepressivos mais prescritos foram a sertralina, o escitalopram e a fluoxetina (50). Os antidepressivos menos prescritos foram o citalopram, a duloxetina e a fluvoxamina (50). Denota-se que os antidepressivos mais consumidos pertencem à classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina.



DDD – Dose Diária Definida

Figura 1.8 Consumo médio de antidepressivos em Dose Diária Definida em Portugal continental no ano de 2014 por faixa etária [Adaptado de Carvalho AA *et al.*, 2016]. No gráfico, é possível observar que o consumo de antidepressivos incrementa com o aumento da idade, diminuindo posteriormente a partir dos 70 anos (50). As faixas etárias mais jovens são as que consomem menos antidepressivos (50). Os indivíduos da faixa etária dos 65 aos 69 anos são os que consomem mais antidepressivos (50).

Segundo dados dos Estados Unidos da América (EUA), nas faixas etárias avançadas é maior o consumo de antidepressivos, para além disso, o consumo destes fármacos no género feminino é duas vezes maior que no masculino (51). Estes dados encontram-se representados na Figura 1.9.

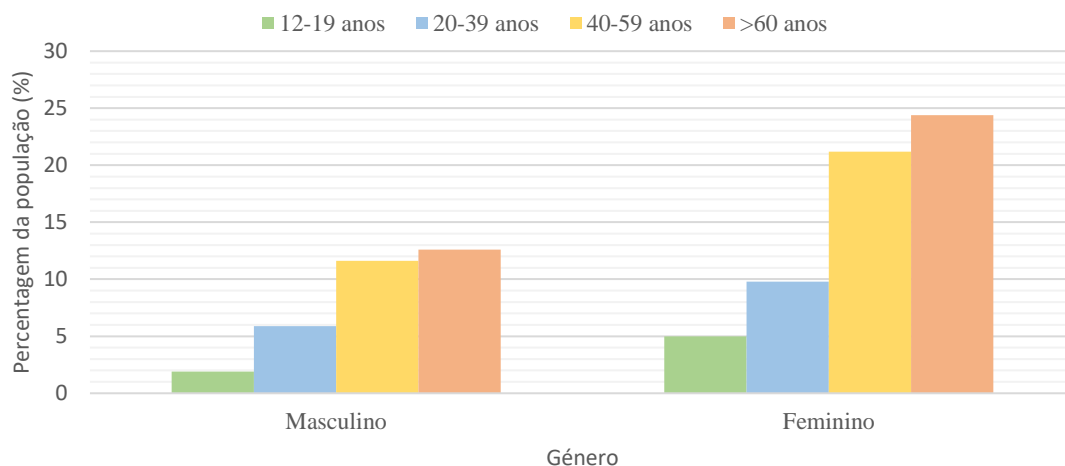


Figura 1.9 Percentagem da população por faixa etária (≥ 12 anos) e género que tomou antidepressivos entre 2011 e 2014 [Adaptado de National Center for Health Statistics (NCHS), 2017]. Neste gráfico, o consumo de antidepressivos nas mulheres é notório, sendo o dobro do consumo observado nos homens (51). Verifica-se, ainda, que o consumo de antidepressivos aumenta com a idade em ambos os sexos (51).

Atualmente, os antidepressivos são fármacos que constituem uma opção terapêutica para diversas patologias *para além da depressão*, entre elas: perturbação bipolar, perturbações de ansiedade (perturbação de ansiedade generalizada, agorafobia, perturbações de pânico, fobias), POC, PSPT, enurese noturna, adição a substâncias de abuso, perturbações vasomotoras da menopausa, dor, entre outras (7). No entanto, estes fármacos são amplamente prescritos nestas patologias em contextos considerados *off-label* pelo facto de algumas das suas aplicações terapêuticas não se encontrarem oficialmente aprovadas pelas organizações reguladoras do consumo de fármacos (INFARMED, EMA, *Food & Drug Administration* (FDA) dos EUA, entre outras) (7).

1.3.4. Farmacodinâmica e Farmacocinética

Atualmente, os antidepressivos são categorizados em diversas subclasses farmacológicas, e cada uma delas é caracterizada por um mecanismo de ação diferente (40). A principal ação destes fármacos situa-se ao nível do SNC (23). A maioria dos antidepressivos tem efeito sobre os neurotransmissores serotonina e/ou noradrenalina, aumentando a sua concentração (23,40).

A serotonina e noradrenalina são monoaminas que influenciam múltiplos aspetos relacionados com o comportamento, nomeadamente a memória, a aprendizagem, o sono, a dor, o humor e o desejo sexual (52,53). Estes neurotransmissores são habitualmente captados pelos respetivos transportadores, o Transportador de Serotonina – SERT (do inglês, *Serotonin Transporter*) e o Transportador de Noradrenalina – NET (do inglês, *Norepinephrine Transporter*), localizados na membrana dos neurónios pré-sinápticos (40,54,55). A sua função consiste em impedir a acumulação dos neurotransmissores na fenda sináptica e regular a transmissão serotoninérgica e noradrenérgica (40,54,55).

A inibição da recaptção de serotonina pelo SERT e noradrenalina pelo NET leva à acumulação destas monoaminas na fenda sináptica contribuindo para a constante estimulação do neurónio pós-sináptico e transmissão do impulso nervoso (40,54,55). Dado que a serotonina e a noradrenalina são importantes modeladores do humor, o aumento da sua expressão irá reprimir os episódios depressivos (39,40). Fármacos como os ISRS e os IRSN são responsáveis por inibir a recaptção de serotonina e noradrenalina pela ligação aos transportadores SERT, e SERT e NET, respetivamente (23). Também os ADT têm como principal mecanismo inibir os transportadores SERT e NET (23,38).

Por outro lado, os IMAO são fármacos responsáveis pela inibição de uma enzima existente na membrana externa da mitocôndria das células, a Monoamina Oxidase (MAO) (23,38,56). Esta enzima catalisa uma série de processos oxidativos de aminas endógenas e exógenas levando ao catabolismo das mesmas (23,38,56). Alterações da atividade enzimática desta proteína podem conduzir a uma acumulação de monoaminas endógenas como a serotonina e a noradrenalina (23,38,56). Existem duas isoformas da enzima MAO, a MAO-A e a MAO-B (56). O subtipo A metaboliza preferencialmente compostos como a noradrenalina, a serotonina e a adrenalina, enquanto que o subtipo B é responsável pela desaminação da dopamina e outras aminas (56). De acordo com a sua especificidade enzimática, os IMAO são classificados em IMAO-A, IMAO-B e IMAO não-seletivos (38,56). Os IMAO-A e IMAO não-seletivos são principalmente utilizados para o tratamento de perturbações depressivas e de ansiedade, enquanto que os IMAO-B (não pertencentes à classe de antidepressivos) são direcionados para a doença de *Parkinson* e *Alzheimer* (38,56).

Verifica-se que os antidepressivos não são totalmente específicos para os transportadores SERT e NET; muitos irão atuar noutras vias, afetando a concentração de outros neurotransmissores (57). As novas gerações de antidepressivos, ditos antidepressivos atípicos, não apresentam apenas o mecanismo de ação relativo à inibição do SERT e/ou do NET, atuando principalmente noutros neurotransmissores-alvo e recetores-alvo (58). Determinados antidepressivos inibem a recaptção de dopamina, interagem com os recetores de opióides, recetores de serotonina, recetores de adenosina, recetores adrenérgicos, são antagonistas dos recetores N-Metil D-Aspartato (NMDA), recetores de histamina, recetores muscarínicos, recetores nicotínicos, recetores pré-sinápticos α -adrenérgicos, e bloqueiam os canais de sódio, potássio e cálcio (38,57). Alguns desses mecanismos serão responsáveis por conferir outros efeitos terapêuticos para além do efeito antidepressor, assim como, outros efeitos farmacológicos indesejáveis (23,38). Por exemplo, a inibição dos canais de sódio, que alguns antidepressivos provocam, como a amitriptilina, a imipramina, a maprotilina e a nortriptilina, poderá conferir uma ação analgésica (59). Da mesma forma, a ação farmacológica, por exemplo dos ADT, noutros recetores como os adrenérgicos, histamínicos, muscarínicos e de dopamina, contribui para que determinados efeitos adversos possam ocorrer (38). Por esse motivo, os ADT são habitualmente administrados

apenas uma vez por dia, à noite, para diminuir a perceção dos efeitos secundários por parte do doente (38).

Na Figura 1.10, é possível observar os mecanismos de ação das principais classes de antidepressivos, ADT, IMAO, IRSN e ISRS (23,40).

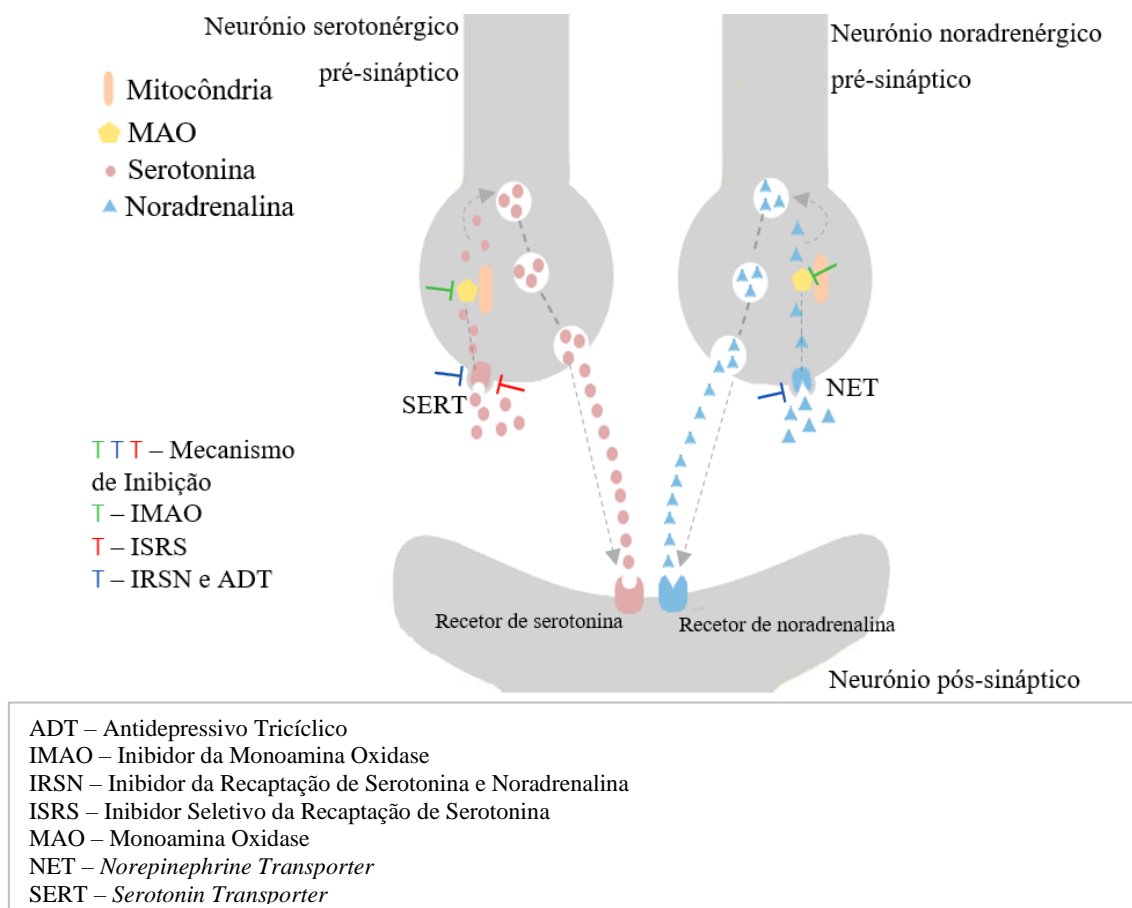


Figura 1.10 Mecanismos de ação das principais classes de antidepressivos [Adaptado de Katzung BG, 2012 e Hilal-Danda R & Bruton L, 2018]. Mecanismos de ação dos ADT, IMAO, IRSN e ISRS: os ADT e IRSN têm um mecanismo de ação muito semelhante de inibição do SERT e do NET, impedindo a recaptação de serotonina e noradrenalina da fenda sináptica pelo neurónio pré-sináptico; os ISRS são responsáveis pela inibição do SERT, impedindo a recaptação de serotonina da fenda sináptica pelo neurónio pré-sináptico; os IMAO são responsáveis por inibir a MAO, diminuindo a degradação dos neurotransmissores (serotonina e noradrenalina) (23,40). Todos os antidepressivos levam, diretamente ou indiretamente, à acumulação dos neurotransmissores na fenda sináptica (23,40).

Os IMAO, IRSN e ISRS são antidepressivos cujo mecanismo de ação se concentra na inibição da MAO, do SERT e do NET, e do SERT, respetivamente, não apresentando uma ação significativa sobre outros alvos farmacológicos (40). Os ADT possuem um espetro de atividade mais abrangente, exercendo ação sobre os recetores muscarínicos,

histamínicos, α -adrenérgicos, para além da inibição do SERT e do NET (40). Os antidepressivos tetracíclicos atuam como antagonistas do recetor α_2 -adrenérgico pré-sináptico, provocando a libertação de serotonina e noradrenalina, e são também antagonistas dos recetores de serotonina e dos recetores de histamina (40). O bupropiom, antidepressivo unicíclico, é inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina (40). No Quadro 1.3 é possível observar mais pormenorizadamente o efeito dos antidepressivos nos vários recetores (38,40).

Quadro 1.3 Afinidades dos antidepressivos a diversos recetores e transportadores [Katzung BG, 2012 e Guimarães S et al., 2014].

Antidepressivos	Transportadores/ Recetores							
	Muscarínico	α_1	H ₁	5-HT ₂	D	NET	SERT	
Amitriptilina	+++	+++	++	0/+	+	+	++	
Bupropiom	0	0	0	0	0/+	0/+	0	
Citalopram	0	0	0	0	++	0	+++	
Clomipramina	+	++	+	+	+	+	+++	
Duloxetina	0	0	0	0	0/+	++	++	
Escitalopram	0	0	0	0	++	0	+++	
Fluoxetina	0	0	0	0/+	+	0	+++	
Fluvoxamina	0	0	0	0	+	0	+++	
Imipramina	++	+	+	0/+	+	+	++	
Maprotilina	+	+	++	0/+	0/+	++	0	
Mirtazapina	0	0	+++	+	+++	+	0	
Nortriptilina	+	+	+	+	0/+	++	+	
Paroxetina	+	0	0	0	0/+	+	+++	
Reboxetina	0/+	+	0	0	0	+++	0	
Sertralina	0	0	0	0	0	0	+++	
Trazodona	0	++	0/+	++	+	0	+	
Trimipramina	++	++	+++	0/+	++	0	+	
Venlafaxina	0	0	0	0	++	+	++	

α_1 – Recetor α_1 -adrenérgico 5-HT ₂ – Recetor de serotonina ₂ D – Transportador de dopamina H ₁ – Recetor de histamina ₁ NET – Transportador de noradrenalina SERT – Transportador de serotonina	0 – Afinidade inexistente + – Afinidade baixa ++ – Afinidade moderada +++ – Afinidade Alta
---	---

De um modo geral, o aumento da concentração de serotonina na fenda sináptica e da sua ligação aos recetores pós-sinápticos, provocado pelos antidepressivos como os IRSN e ISRS, potencia alguns efeitos secundários mais comuns como náuseas, insónia, irritabilidade e diminuição da libido (11,23,38).

Os efeitos mais graves associados aos IMAO são a hipertensão arterial potencialmente fatal, decorrente da interação com determinados fármacos e alimentos, assim como a hepatotoxicidade (23). Os IMAO mais recentes, moclobemida e pirlindol, possuem uma grande seletividade e especificidade pelo que, os problemas de interação com alimentos e medicamentos, que se verificavam com esta classe de fármacos, estão bastante atenuados (38). Estes continuam, no entanto, a ter os efeitos adversos característicos dos IMAO como a xerostomia, vertigens, sudorese, taquicardia e náuseas (38).

Os ADT apresentam determinados efeitos colaterais comuns como xerostomia, visão turva, taquicardia, obstipação e retenção urinária, provocada pela ação anticolinérgica destes fármacos (40). Para além disso, os ADT, por possuírem um efeito considerável a nível dos recetores α -adrenérgicos, podem conduzir a uma hipotensão ortostática, que é particularmente preocupante em idosos (40). Alguns ADT possuem também um efeito sedativo derivado da ação anti-histamínica, que pode ser vantajoso quando se pretende esse efeito terapêutico (40).

Os efeitos adversos característicos dos antidepressivos tetracíclicos, como a mirtazapina, são a sedação, ganho de peso e aumento do apetite (23). O risco de convulsões associado ao antidepressivo unicíclico, bupropiom, é muito elevado sendo proporcional à dose administrada (23).

Outro efeito adverso relevante e comum às classes de antidepressivos consiste no agravamento de sintomas, e aumento do risco de ideação suicida em pessoas com menos de vinte cinco anos em fase inicial de tratamento (40,44). Por conseguinte, considera-se fundamental existir uma monitorização próxima e rigorosa dos doentes por parte do médico para deteção desta situação (40).

As reações típicas de sobredosagem, como a euforia, episódios de mania e sensação de bem-estar são raras, o que não confere o risco de habituação e dependência aos antidepressivos (38).

No Quadro 1.4, observam-se os principais efeitos secundários associados às diversas classes de antidepressivos (38).

Quadro 1.4 Frequência dos efeitos adversos comuns associados a cada classe de antidepressivos [Guimarães S et al., 2014].

Efeitos adversos	Classes						
	ISRS	IRSN	A. unicíclicos	ADT	A. tetracíclicos	A. atípicos	IMAO
Sedação	0	0/+	0	++/+++	+++	+++	0
Convulsões	0	0	+++	++/+++	0	0	0
Ação antimuscarínica	0	0	0	++/+++	0	0	0
Hipotensão ortostática	0	0	0	+ / ++	0	0	+
Ação cardíaca	0	0	0	++/+++	0	0	0
Ação GI	+++	+++	++	0/+	0/+	+ / ++	0
Ganho de peso	0	0	0	+ / ++	0/+	0	0
A. – Antidepressivos ADT – Antidepressivos Tricíclicos GI – Gastrointestinal IMAO – Inibidores da Monoamina Oxidase IRSN – Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina ISRS – Inibidores Seletivo da Recaptação de Serotonina					0 – Nunca + – Raramente ++ – Ocasionalmente +++ – Frequentemente		
Nota: ação antimuscarínica inclui xerostomia, obstipação e visão turva; ação cardíaca inclui taquicardia, arritmias e alterações da condutibilidade; ação GI inclui vômitos, náuseas e diarreia.							

A resposta terapêutica aos antidepressivos apenas se verifica 3 a 4 semanas após o início do tratamento com necessidade de titulação da dose para evitar efeitos não desejados (23). Posteriormente, o tratamento de manutenção apresenta uma duração entre 6 a 12 meses, após o qual se poderá proceder à retirada gradual da medicação (23). Todavia, quando a patologia se torna crónica, a terapêutica pode prolongar-se para o resto da vida (23).

A suspensão da terapêutica antidepressiva deve ser progressiva com recurso a titulação de doses de modo a evitar o desenvolvimento de síndrome de abstinência, caracterizado por cefaleias, irritabilidade, nervosismo, insónia, tonturas, fadiga, náuseas, entre outros (23,38). Esta síndrome ocorre principalmente com antidepressivos cujo tempo de semi-vida é mais curto, como a fluvoxamina, paroxetina e sertralina (38).

Algumas características farmacocinéticas das diferentes subclasses de antidepressivos são muito semelhantes (40). No geral, a maior parte destes fármacos apresentam uma absorção oral rápida e elevada biodisponibilidade, atingem níveis plasmáticos 2 a 3 horas

após a administração por via oral, têm metabolismo a nível hepático, e são sobretudo excretados por via renal (40). A nível hepático, os antidepressivos são metabolizados pelo citocromo P450 (CYP P450) (40,60). Os CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 são particularmente importantes na metabolização dos antidepressivos (23). Como este complexo enzimático é responsável pela metabolização de muitos outros compostos, endógenos e exógenos, existe a possibilidade de interações medicamentosas graves (23). Na Tabela 1.1, estão assinalados os principais parâmetros farmacocinéticos de alguns antidepressivos.

Tabela 1.1 Parâmetros farmacocinéticos de alguns antidepressivos [Katzung B et al., 2014].

Antidepressivo	F (%)	t _{1/2} plasmática (horas)	t _{1/2} Metabolitos ativos (horas)	Vd (L/kg)	Ligação às proteínas plasmáticas (%)
Amitriptilina	45	31-46	20-92	5-10	90
Bupropiom	70	11-14	15-25	20-30	84
Citalopram	80	33-38	s.i.	15	80
Clomipramina	50	19-37	54-77	7-20	97
Duloxetina	50	12-15	s.i.	10-14	90
Escitalopram	80	27-32	s.i.	12-15	80
Fluoxetina	70	48-72	180	12-97	95
Fluvoxamina	90	14-18	14-16	25	80
Imipramina	40	9-24	14-62	15-30	84
Maprotilina	70	43-45	s.i.	23-27	88
Milnaciprano	85-90	6-8	s.i.	5-6	13
Mirtazapina	50	20-40	20-40	3-7	85
Paroxetina	50	20-23	s.i.	28-31	94
Sertralina	45	22-27	62-104	20	98
Trazodona	95	3-6	s.i.	1-3	96
Venlafaxina	45	8-11	9-13	4-10	27

F – Biodisponibilidade
t_{1/2} – Tempo de semi-vida
Vd – Volume aparente de distribuição
s.i. – Sem informação

As questões farmacocinéticas têm particular relevância nas populações mais idosas, derivado à progressiva redução natural da função de diversos órgãos e do metabolismo (60). As funções mais afetadas dizem respeito aos mecanismos de metabolização hepática e excreção renal (60). Surgem, ainda, alterações a nível estrutural com perda da massa muscular e aumento da massa gorda o que contribui para a acumulação de antidepressivos com propriedades lipossolúveis no tecido adiposo (60). Os idosos são particularmente suscetíveis aos efeitos anticolinérgicos devido à atenuação

da transmissão nervosa a nível do sistema colinérgico decorrente do avanço da idade (60). É importante, ainda, referir a elevada taxa de efeitos adversos na criança em consequência de posologias desadequadas de antidepressivos devido à escassez de ensaios clínicos nesta faixa etária (61).

2. Objetivos

A presente dissertação tem como objetivo expor o estado da arte da utilização dos antidepressivos no que se refere às indicações terapêuticas. Este projeto pretende analisar a prescrição e utilização destes fármacos, principalmente segundo as indicações recomendadas pelas autoridades reguladoras do medicamento (EMA e INFARMED) e identificar as situações *on-label* e *off-label*. Este estudo visa precisar as aplicações *off-label* dos antidepressivos somente em termos de indicação terapêutica aprovada.

Propõe-se, ainda, discutir a importância da intervenção farmacêutica tanto a nível comunitário como hospitalar junto dos doentes com doença mental e medicados com antidepressivos no que respeita à prescrição *off-label*.

3. Metodologia

Para a concretização deste projeto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica a partir de bases de dados eletrônicas, como o *National Centre for Biotechnology Information* (NCBI) dos EUA, o *National Library of Medicine* dos EUA (PubMed), base de dados de informação médica *UpToDate* e motor de busca *Google Scholar*, recorrendo igualmente a livros de farmacologia e farmacoterapia de referência. Foram consultados também *sites* de instituições internacionais e nacionais de saúde para obter informações relativas à legislação e normas de prescrição e utilização dos antidepressivos, tais como a OMS, FDA, EMA e INFARMED. Usaram-se como palavras-chave os termos “antidepressivos”, “prescrição *off-label*”, “indicações terapêuticas”, “depressão”, “autorização de introdução no mercado” e “resumo das características do medicamento”, para facilitar a pesquisa.

A exposição do estado da arte iniciou-se com o processo de introdução de novos fármacos no mercado, seguida da sistematização dos critérios de prescrição médica e uso *off-label* de medicamentos, culminado com a temática dos antidepressivos dando enfoque à definição, cronologia da descoberta, classificação farmacoterapêutica, estatísticas da utilização, farmacodinâmica e farmacocinética.

Através da análise de legislações e normas nacionais e internacionais de prescrição de fármacos antidepressivos, procurou-se compreender quais as diretrizes atualmente disponíveis para a prescrição dos fármacos antidepressivos. Realizou-se uma condensação da informação relativa aos antidepressivos (segundo critérios como substância ativa, forma farmacêutica, dosagem e indicação terapêutica) a partir dos respetivos RCM presentes na plataforma de base de dados de medicamentos de uso humano (INFOMED) propriedade do INFARMED. As informações que constam nos RCM foram confrontadas com as diversas aplicações dos antidepressivos descritas na literatura no que diz respeito, apenas, à indicação terapêutica.

Para a classificação das doenças mentais expostas neste projeto recorreu-se aos critérios definidos no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, versão 5 de 2017 (DSM-V) (62).

4. Resultados

4.1. Utilização clínica dos antidepressivos

4.1.1. Perturbações Depressivas

A principal indicação terapêutica dos antidepressivos é o tratamento de perturbações depressivas, nomeadamente a perturbação depressiva *major* (depressão *major*) (40). As perturbações depressivas consistem em estados de humor caracterizados por tristeza, perda de interesse e/ou prazer na maioria das atividades, baixa autoestima, distúrbios do sono, perda de apetite, cansaço e défices de concentração (5,40). Muitas vezes, a depressão está associada a pensamentos de culpa, de inutilidade e, em casos mais graves, pode conduzir ao suicídio (5,40). Apesar da classificação das perturbações depressivas ser alvo de contestação por parte de especialistas na área, esta divide-se em várias subcategorias segundo o manual DSM-V, versão de 2017: perturbação disruptiva da desregulação do humor, perturbação depressiva *major*, distímia, perturbação disfórica pré-menstrual, perturbação depressiva induzida por substância/medicamento, perturbação depressiva associada a outra condição médica, perturbação depressiva especificada e não especificada (62).

As afeções depressivas mais frequentemente consideradas são a depressão *major* e a distímia (5). São situações com sintomatologia semelhante, diferindo muitas vezes no início, duração, persistência e intensidade (23). Normalmente, a depressão *major* apresenta sintomas mais graves, enquanto que a distímia se prolonga por mais tempo (23). Geralmente, é muito difícil realizar um diagnóstico diferencial entre estas duas condições patológicas, dado a complexidade da avaliação retrospectiva dos sintomas (23).

Segundo as normas de orientação terapêutica da *Ordem dos Farmacêuticos*, os antidepressivos de primeira linha para as perturbações depressivas são os ISRS ou os IRSN, sendo que, em caso de não remissão da doença ou devido a efeitos secundários não tolerados, podem ser considerados outros antidepressivos como o bupropiom, a mirtazapina, a trazodona ou um ADT (27). Apenas em último caso, deverá ser usado um IMAO, devido aos efeitos paradoxais desta classe de fármacos (27).

A depressão associada a outras patologias como são exemplo a doença de *Parkinson*, a doença de *Alzheimer*, a esquizofrenia, a adição a drogas ou a álcool, entre outras, requer,

para além do tratamento dirigido a essas doenças, a associação de antidepressivos quando está presente uma componente depressiva (40,61,62). No caso da doença de *Alzheimer*, devem ser evitados os ADT por interferirem com os processos cognitivos, dando-se preferência aos ISRS (61). Na doença de *Parkinson*, os antidepressivos a utilizar no controlo da sintomatologia depressiva são os ISRS e os ADT (62).

4.1.2. Perturbações de Ansiedade

As benzodiazepinas (BZD) foram sempre largamente prescritas para o tratamento de perturbações de ansiedade (9,63). Estes psicotrópicos e fármacos análogos estão indicados quando a sintomatologia é mais grave, não devendo ser utilizados no tratamento de sintomas ligeiros a moderados (63,64). Apesar de geralmente serem bem toleradas, as BZD apresentam diversos problemas ao nível da segurança e grande probabilidade de ocorrência de efeitos paradoxais, estando sujeitas a um regime de tratamento estritamente controlado (63). O seu consumo tem sido condicionado devido ao risco de dependência e habituação, pelo que o tratamento com BZD deve iniciar-se com a dose recomendada mais baixa e ser acompanhado de uma monitorização regular desta terapêutica (63,64). Para além disso, existe um risco de tolerância, abuso e efeito *rebound* após descontinuação da terapêutica, desse modo, o tempo de tratamento terá de ser curto (64,65).

Atualmente, os antidepressivos destronaram as BZD ansiolíticas e constituem a terapêutica de manutenção de primeira linha para a maioria das perturbações de ansiedade (8,9,27). Uma das grandes diferenças entre estas duas classes de medicamentos é que os antidepressivos têm um início de ação mais prolongado, na ordem de semanas, enquanto que as BZD apresentam um início de ação quase imediato (9,27). Por isso, é comum o uso de BZD na fase inicial do tratamento em associação com antidepressivos ou no tratamento de crises agudas de ansiedade (9,27).

Segundo o sistema de classificação definido pelo DSM-V, as perturbações de ansiedade são de vários tipos: perturbação de ansiedade de separação, mutismo seletivo, Perturbação de Ansiedade Generalizada (PAG), perturbação de pânico, fobias específicas, agorafobia, perturbação de ansiedade induzida por substância ou medicamento, perturbação de ansiedade devido a outra condição médica e, outras perturbações de ansiedade específicas ou não específicas (62). No entanto, as patologias

que são mais frequentemente sujeitas ao emprego de antidepressivos são a PAG, a perturbação de pânico e as fobias (9).

Sendo a sintomatologia das perturbações de ansiedade muito similar à depressão, existe um largo espectro de antidepressivos que são amplamente utilizados neste quadro patológico, como está representado no Quadro 4.1 (9,27). Estudos demonstram que ao nível das perturbações de ansiedade, os antidepressivos serotoninérgicos exibem maior eficácia que os noradrenérgicos (66).

Quadro 4.1 Antidepressivos utilizados como primeira linha e segunda linha no tratamento de perturbações de ansiedade [Caramona M et al., 2011 e Guthrie SK et al., 2012].

Patologias	Antidepressivos de primeira linha	Antidepressivos de segunda linha
PAG	Duloxetina Escitalopram Paroxetina Sertralina Venlafaxina	Citalopram Mirtazapina Trazodona
Perturbação de pânico	Fluoxetina Paroxetina Sertralina	Citalopram Escitalopram Fluvoxamina
Agorafobia	Fluvoxamina Paroxetina Sertralina Venlafaxina	Citalopram Escitalopram

PAG – Perturbação de Ansiedade Generalizada

4.1.3. Perturbação de Insónia

A insónia é uma das perturbações sono-vigília no qual os antidepressivos são usados como terapêutica (14,67). Os antidepressivos mais prescritos para a insónia são a amitriptilina, a mirtazapina e a trazodona (14,67). Inclusivamente, estudos demonstraram que aproximadamente 20% das prescrições para a insónia são de trazodona (14,67).

Os antidepressivos apenas poderão ser considerados como terapêutica na perturbação do sono primário quando esta persiste por mais de um mês e não houve remissão de sintomas com a primeira linha de tratamentos, nomeadamente BZD hipnóticas ou análogos (27). Apenas os antidepressivos com perfil sedativo como a amitriptilina, maprotilina, mianserina e trazodona podem ser utilizados em dose baixa (27). Estes

fármacos interferem com a arquitetura do sono, diminuindo o tempo de latência, e aumentando a duração e qualidade do mesmo (27,68). Enquanto que fármacos como a amitriptilina e trazodona são responsáveis por inibir os recetores histamínicos H₁ e α₁-adrenérgicos, a maprotilina e mianserina apenas possuem um efeito antagonista dos recetores histamínicos H₁ (40,68,69).

Os ISRS e IRSN têm como efeito adverso a insónia, por isso, não são recomendados no tratamento das perturbações do sono (70). Estas patologias estão frequentemente relacionadas com alterações ao nível do sistema serotoninérgico, podendo estes fármacos agravar os distúrbios do sono (70).

4.1.4. Perturbação Bipolar

A perturbação bipolar é um distúrbio mental que se caracteriza por alternância recorrente entre estados de humor, ânimo e energia elevados (mania e hipomania) e episódios de depressão (9,39,71,72). Esta perturbação pode ser caracterizada em dois tipos distintos: tipo I e tipo II (9,73). Na perturbação bipolar I, o indivíduo experiencia um ou mais episódios de mania ou episódios mistos (com ou sem episódios de depressão), no caso do tipo II, o indivíduo experiencia pelo menos um episódio de hipomania e um episódio depressivo (com ou sem episódios de mania) (9,73). Dadas as semelhanças entre o tipo II e as perturbações depressivas, existe uma grande probabilidade de ambas as patologias serem confundidas, conduzindo a um diagnóstico erróneo (9,73). De acordo com *Kupka RW et al.*, os episódios depressivos são o sintoma mais comum na perturbação bipolar (9,73).

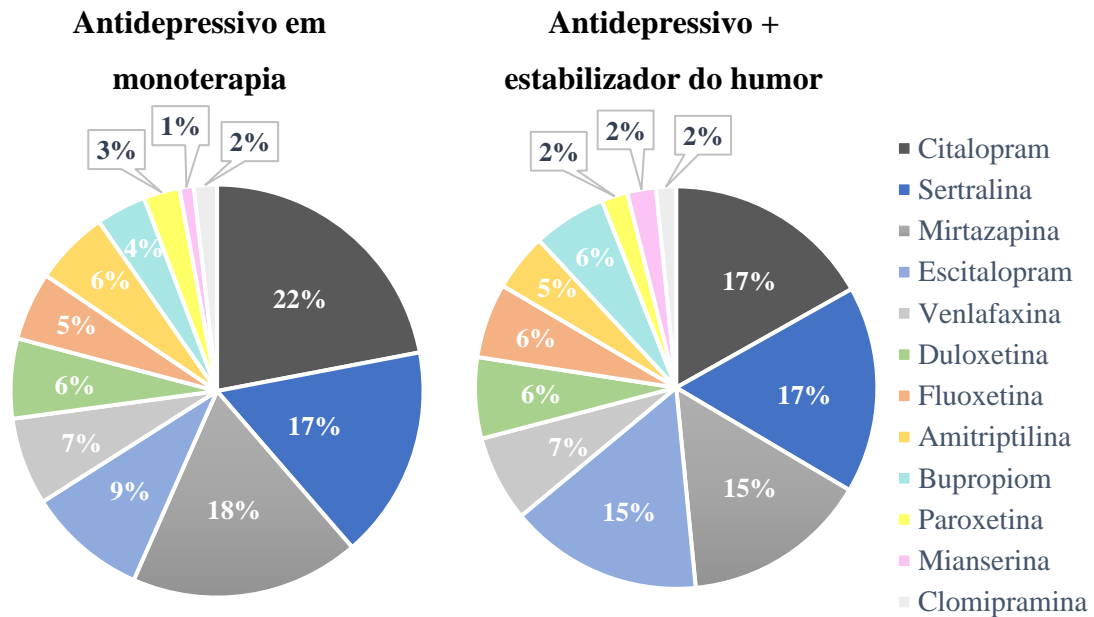
Segundo as indicações da Direção-Geral de Saúde (DGS) os fármacos de primeira linha para o tratamento da perturbação bipolar no adulto, são: o lítio, o valproato de sódio, o aripiprazol, a olanzapina e a quetiapina (74). Outras *guidelines* consideram que o lítio deve ser considerado como primeira linha no tratamento da perturbação bipolar (72). Do mesmo modo, os antidepressivos são recomendados como adjuvante à terapêutica profilática quando os doentes apresentam episódios depressivos, ao invés de episódios de mania e hipomania, durante a remissão da doença (74,75).

Segundo o parecer da norma de orientação terapêutica da *Ordem dos Farmacêuticos*, os antidepressivos são utilizados na perturbação bipolar moderado a grave quando existe uma tendência para a depressão (27). Nestes casos, a terapêutica antidepressiva deve vir acoplada a um antipsicótico, associada ainda a um tratamento específico em caso de mania (27). A utilização de antidepressivos para o tratamento das fases depressivas da perturbação bipolar pode ser necessária dado que a maioria das outras alternativas terapêuticas evidenciam uma eficácia reduzida (75).

Diversos estudos demonstraram que a terapêutica de manutenção mais comumente usada para o tratamento da perturbação bipolar foram os antidepressivos em monoterapia, ocorrendo em $\frac{1}{4}$ dos doentes, apesar de não ser recomendada (72,75,76). Inclusivamente, *Viktorin A et al.* verificaram que pelo menos 70% dos doentes com perturbação bipolar fizeram um tratamento com um antidepressivos nos cinco anos anteriores, sendo que 35% foram em monoterapia (75). A contraindicação ao uso de antidepressivos em monoterapia reside na possibilidade de estes fármacos poderem destabilizar o humor e potenciar os episódios de hipomania ou mania (72,76). Não existe evidência científica destes efeitos paradoxais aquando de uma associação com antipsicóticos e estabilizadores do humor (75,76).

Existe evidência da eficácia dos antidepressivos no tratamento de episódios depressivos associados à perturbação bipolar, contudo é escassa a informação que fundamente a eficácia dos mesmos em monoterapia, pelo que, ainda nenhuma indicação sobre o uso de antidepressivos em monoterapia foi aprovada por entidades como a FDA e EMA (75).

De acordo com *Viktorin A et al.*, num estudo realizado na Suécia em 2014, o antidepressivo mais utilizado no tratamento da perturbação bipolar foi o citalopram, tanto em monoterapia como em associação com um estabilizador de humor, como se verifica na Figura 4.1 (75).



Nota: Os antidepressivos fluvoxamina, imipramina, maprotilina, nortriptilina e trimipramina foram também utilizados nestas duas situações, mas apresentaram uma taxa de utilização inferior a 1%.

Figura 4.1 Antidepressivos prescritos em monoterapia e associados a um estabilizador de humor para a perturbação bipolar na Suécia segundo dados do Sistema de Registo Nacional de julho de 2005 a dezembro de 2009 [Adaptado de Viktorin A *et al.*, 2014]. Em ambas as prescrições, os antidepressivos mais utilizados na perturbação bipolar foram o citalopram, a sertralina, a mirtazapina e o escitalopram (75). A diferença da prescrição de antidepressivos não foi considerável, tanto em monoterapia como em associação (75).

4.1.5. Perturbação Obsessiva-Compulsiva

A POC é uma patologia com etiologia muito semelhante às perturbações de ansiedade e, por isso, os antidepressivos também são utilizados como primeira linha de tratamento (8). Esta patologia caracteriza-se por um quadro de obsessão e/ou compulsão recorrente e persistente, em algum aspeto da vida do indivíduo, que o impede de ter uma existência normal (77).

Tal como em outras patologias com etiologia semelhante à depressão, uma desregulação ao nível dos neurotransmissores, nomeadamente da serotonina, parece também estar na origem da POC (78). Estudos demonstraram que a clomipramina, um ADT, tem uma elevada eficácia no alívio de sintomas desta patologia, ao contrário dos antidepressivos que apenas interferem com a noradrenalina (78).

Na POC, os ISRS são os fármacos antidepressivos que devem ser considerados, nomeadamente o citalopram, o escitalopram, a fluoxetina, a fluvoxamina, a paroxetina e a sertralina em associação com psicoterapia (77–80).

4.1.6. Perturbação de *Stress* Pós-Traumático

O diagnóstico de PSPT é comum quando existe sintomatologia característica de uma perturbação com origem num trauma que causa um sofrimento emocional, psicológico e social que persiste pelo menos durante um mês (62). Esta patologia pode apresentar-se de forma aguda ou crónica, tendo uma duração de pelo menos seis meses desde o episódio desencadeante neste último caso (9).

O tratamento de excelência para o PSPT baseia-se em antidepressivos, nomeadamente os ISRS (9,81,82). Segundo diversos estudos, a paroxetina, fluoxetina, sertralina e venlafaxina são os fármacos mais frequentemente utilizados para o tratamento desta patologia (9,81,83). Num estudo de *Shiner B et al.* de 2018, realizado em 2931 indivíduos com PSPT, os autores verificaram diferentes frequências absolutas do consumo dos antidepressivos atrás referidos, tal como se encontra esquematizado na Figura 4.2 (83). Estes investigadores averiguaram também que, apesar de os antidepressivos serem eficazes, a remissão completa da doença apenas foi observada em $\frac{1}{5}$ dos doentes (83).

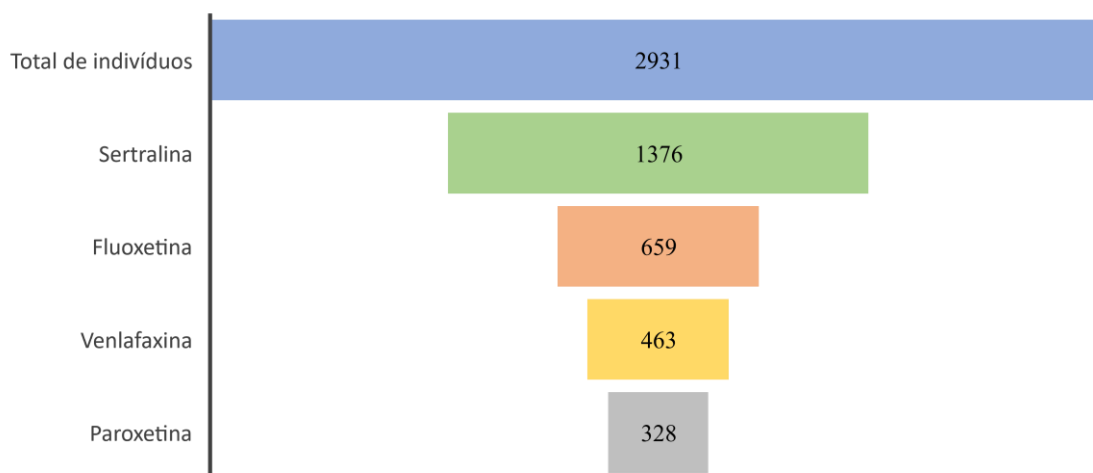


Figura 4.2 Frequência absoluta do consumo de antidepressivos na população estudada por *Shiner B et al.* [Adaptado de *Shiner B et al.*, 2018]. O antidepressivo mais utilizado para a Perturbação de *Stress* Pós-Traumático foi a sertralina, seguida da fluoxetina, da venlafaxina e, por último da paroxetina (83).

4.1.7. Dor

4.1.7.1. Dor neuropática

Apesar dos antidepressivos não terem sido desenvolvidos para o tratamento da dor, verificou-se mais tarde que estes apresentavam propriedades analgésicas (84). As classes de antidepressivos que possuem tais propriedades são os ADT e os IRSN (84).

Geralmente, a dor neuropática resulta de uma lesão ou doença envolvendo o sistema somatossensorial, tratando-se de uma condição normalmente crónica (85). Não existe, ainda, nenhum meio de diagnóstico para esta patologia, pelo que a identificação da mesma baseia-se no exame objetivo no momento da avaliação clínica (85).

Consideram-se diversas classificações para a dor neuropática, de acordo com a localização anatómica da lesão ou doença: dor neuropática central, dor neuropática periférica e dor neuropática periférica do diabético (85,86). A distinção entre estes três tipos é importante do ponto de vista médico por permitir uma melhor compreensão da fisiopatologia subjacente (85). No caso da dor neuropática central, a lesão/doença ocorre no SNC enquanto que na dor neuropática periférica, o dano ocorre ao nível do Sistema Nervoso Periférico (SNP) (85).

Na dor neuropática central, a estratégia terapêutica varia consoante a causa da doença (86). Quando a sintomatologia deriva de uma lesão medular, a terapêutica consiste em pregabalina e um ADT em associação, utilizando-se como segunda linha de tratamento o tramadol (86). Quando os sintomas resultam de um Acidente Vascular Cerebral (AVC), a escolha terapêutica recai sobre os ADT (86).

A abordagem terapêutica de primeira linha recomendada pela DGS para a dor neuropática periférica consiste em antidepressivos ou antiepiléticos em monoterapia (86). A amitriptilina é o antidepressivo de escolha que, no caso de intolerância, deve ser substituído pela nortriptilina ou pela imipramina (86). Caso estes ADT estejam contraindicados, a escolha terapêutica deve incidir sobre um IRSN, nomeadamente a duloxetina (86). Em alternativa aos antidepressivos, a escolha poderá basear-se em antiepiléticos, como os gabapenténóides (86). Na ausência de eficácia da terapêutica em monoterapia, a associação de antidepressivos com antiepiléticos é igualmente possível (86).

A escolha terapêutica recomendada para a dor neuropática do diabético deve ser a duloxetina como primeira linha de tratamento, sendo a paroxetina o antidepressivo mais prescrito nesta patologia (86).

O efeito analgésico dos antidepressivos advém de um mecanismo diferente daquele estabelecido para o tratamento das doenças mentais e, por isso, o tempo necessário para o início de ação destes fármacos no alívio da dor é muito mais reduzido sendo alcançado o resultado terapêutico dentro de dias (84). A inibição da recaptação das monoaminas leva ao aumento da atividade da via descendente do sistema noradrenérgico e do efeito anti-nociceptivo na homeostase da dor (87).

4.1.7.2. Dor crónica

Está demonstrado que os antidepressivos, no caso da dor, podem não atuar através da estabilização do humor mas devido ao seu poder analgésico e por vezes, anti-inflamatório (18).

A dor crónica associada à fibromialgia é uma patologia especialmente complexa, cuja fisiopatologia não é bem conhecida, presumindo-se que resulte de um sistema serotoninérgico hipofuncional (88). É especialmente importante que a terapêutica reúna o efeito analgésico e antidepressivo dado tratar-se de uma patologia de carácter multifatorial (88). Na fibromialgia, é utilizado como primeira linha de tratamento, a par de outras classes de fármacos, o antidepressivo duloxetina (57,88). Em caso de falha terapêutica é utilizada a amitriptilina, seguida do pirlindol (88). Na realidade, nenhum destes fármacos demonstra total eficácia na sintomatologia da doença (88).

Relativamente às cefaleias (enxaqueca e cefaleias tipo tensão), a amitriptilina é largamente prescrita, sendo o antidepressivo que apresenta os melhores resultados, em dose baixa, como tratamento profilático (89). O mecanismo farmacológico de ação da amitriptilina não é certo, mas acredita-se que poderá estar relacionado com a inibição da recaptação de serotonina, ou noradrenalina, ou com o bloqueio dos canais de sódio (89).

Os antidepressivos, particularmente os ADT, foram os primeiros fármacos identificados para a profilaxia da enxaqueca (90). A amitriptilina, a fluoxetina, a fluvoxamina e a paroxetina são os fármacos considerados na prevenção das crises deste tipo de cefaleias, conforme o grau de evidência demonstrado no Quadro 4.2 (91). A amitriptilina, a nortriptilina, a imipramina, a clomipramina, a maprotilina, a mianserina e

a trazodona são os antidepressivos que devem ser utilizados para o tratamento preventivo das crises de cefaleia tipo tensão (91).

Quadro 4.2 Nível de evidência científica dos antidepressivos utilizados como tratamento profilático na enxaqueca [Monteiro JMP et al., 2009].

Antidepressivo	Nível de Evidência
Amitriptilina	A
Fluoxetina	B
Fluvoxamina, paroxetina, sertalina	C
A – Baseia-se em estudos clínicos aleatorizados e controlados B – Baseia-se em estudos clínicos aleatorizados com resultados inconsistentes C – Não se baseia em estudos clínicos aleatorizados	

4.1.8. Perturbações Alimentares

A anorexia nervosa consiste numa condição médica caracterizada pela alimentação desadequada que conduz a uma perda considerável de peso, decorrente da distorção da imagem corporal com receio do ganho de peso (62,92,93). Não foi ainda descoberto nenhum mecanismo fisiopatológico que possa justificar a doença, pelo que, se desconhece a existência de algum alvo bioquímico farmacológico com potencial terapêutico (92).

Um estudo de *Fazeli PK et al.* realizado na unidade de Neuroendocrinologia do hospital de Massachusetts demonstrou que entre 1997 e 2009 cerca de 48% dos doentes foram medicados com antidepressivos para o tratamento da anorexia, sendo que, cerca de 83% dos fármacos correspondiam a ISRS (92). Existe, porém, uma grande controvérsia relativamente à eficácia dos antidepressivos no tratamento desta patologia (92,93).

A bulimia nervosa consiste numa desordem psiquiátrica que se caracteriza por períodos de alimentação compulsiva e de comportamentos de compensação desadequados que se traduzem numa perturbação alimentar (94). Fármacos como a fluoxetina e a sertralina são mais eficazes no tratamento da bulimia nervosa do que na anorexia nervosa (9,57).

Quando se trata de compulsão alimentar e obesidade, os fármacos antidepressivos mais utilizados na farmacoterapia são os ISRS e os IRSN, uma vez que são responsáveis pela redução do apetite e conseqüente diminuição do peso (9).

4.1.9. Enurese Noturna e Incontinência Urinária

A enurese noturna ou monossintomática consiste na perda de urina involuntária durante o sono em indivíduos com mais de 5 anos (62).

A abordagem farmacológica não deve ser a primeira linha de tratamento da enurese noturna, principalmente porque é uma patologia que afeta maioritariamente crianças. Neste contexto, a primeira intervenção deve basear-se essencialmente na implementação de alterações comportamentais (95,96). Normalmente, as opções farmacológicas consistem num antidiurético (desmopressina), em anticolinérgicos ou em ADT (95,97).

Até ao momento, a imipramina foi o antidepressivo mais utilizado para o tratamento da enurese noturna (98). Apesar de não se compreender bem o mecanismo terapêutico deste fármaco nesta doença, acredita-se que as propriedades anticolinérgicas, antiespasmódicas, a influência na libertação da hormona antidiurética (arginina vasopressina) e a interferência nos padrões de sono contribuam globalmente para a diminuição dos episódios enuréticos (98). A dose de imipramina utilizada no tratamento desta patologia é mais baixa do que a dose utilizada nas doenças mentais para se obter um efeito antidepressor (95). Tal como a imipramina, outros ADT, como a amitriptilina e a nortriptilina, são de igual modo utilizados no tratamento desta doença (97). Atualmente e devido aos problemas de sobredosagem dos ADT, estes fármacos não são recomendados como primeira linha no tratamento da enurese noturna (95).

Os antidepressivos, nomeadamente a duloxetina, são também prescritos para o tratamento da incontinência urinária, nomeadamente incontinência de esforço ou bexiga hiperativa (99,100). No entanto, a primeira linha de tratamento farmacológico consiste em fármacos antimuscarínicos, privilegiando-se sempre em primeiro lugar as técnicas não farmacológicas como o treino dos músculos do pavimento pélvico e o treino vesical (99,100).

4.1.10. Perturbações Vasomotoras da Menopausa

As perturbações vasomotores são uma sintomatologia típica do climatério da menopausa, sendo experienciada por 70% das mulheres (101,102). Geralmente, os sintomas traduzem-se sob a forma de calores, sudorese e palpitações, seguidos de calafrios, tremores e ansiedade (101). Esta sintomatologia resulta da vasodilatação

cutânea anormal decorrente da desregulação do sistema termorregulador hipotalâmico induzida pelo défice de estrogénios característico desta fase da vida (101).

Em teoria, por meio do aumento da concentração de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica promovida pelo mecanismo de ação dos antidepressivos, poderá ocorrer uma indução da estabilização da função termorreguladora do hipotálamo (103). Desta forma, alguns antidepressivos, particularmente os ISRS e os IRSN (como a venlafaxina, paroxetina, escitalopram e citalopram) demonstram ser eficazes na melhoria da sintomatologia vasomotora (101,104). A fluoxetina e a sertralina podem também ser utilizadas mas apresentam uma taxa de eficácia mais baixa (101). Em contrapartida, a terapêutica farmacológica mais eficaz e de primeira linha para o tratamento das perturbações vasomotoras da menopausa é a terapêutica hormonal de substituição (104,105).

4.1.11. Cessaçã Tabágica

A terapêutica de primeira linha para a cessação tabágica são os fármacos de substituição da nicotina (106). Mais recentemente, tem sido adotada a terapêutica não-nicotínica, muitas vezes baseada em antidepressivos, sendo o bupropiom o antidepressivo mais utilizado, e a nortriptilina empregada como opção de segunda linha (9,57,106). Estes fármacos, mitigam a abstinência e o desejo de fumar (57,106). O bupropiom é responsável por antagonizar os recetores nicotínicos e inibir de forma ligeira a recaptação de dopamina (mimetizando o efeito da nicotina sobre este neurotransmissor) (40). Também a nortriptilina é responsável por inibir a recaptação de dopamina (38).

De facto, segundo a norma nº 26/DSPPS de 28 de dezembro de 2007 da DGS, quando o indivíduo, para além de fumador possui uma patologia do foro mental, é recomendada a terapêutica com antidepressivos como o bupropiom e a nortriptilina, em associação com substitutos da nicotina (9,106).

4.2. Indicação terapêutica dos antidepressivos baseada nos RCM em vigor em Portugal

O Quadro 4.3 (abaixo apresentado) é fruto da condensação da informação das variáveis substância ativa, dosagem, via de administração e indicação terapêutica, catalogadas nos RCM dos antidepressivos presentes na plataforma INFOMED propriedade do INFARMED. Tendo em conta que os RCM dos medicamentos de referência e dos genéricos representam a mesma informação, compilou-se para cada fármaco, a respetiva substância ativa, forma farmacêutica, dosagem e a indicação clínica.

Quadro 4.3 Especificações dos medicamentos de acordo com a substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, e no que se refere à indicação terapêutica, segundo os Resumos das Características do Medicamento [Base de dados de medicamentos de uso humano (Infomed), 2020].

Fármaco e classe	Forma Farmacêutica	Dosagem	Indicação clínica segundo RCM
Agomelatina Antidepressivo atípico	Comprimido revestido por película	25 mg	-Depressão <i>major</i>
Amitriptilina ADT	Comprimido revestido	10 mg 25 mg 75 mg	-Estados depressivos -Depressão associada a ansiedade -Enurese noturna (sem patologia orgânica)
Bupropiom Antidepressivo unicíclico	Comprimidos de libertação prolongada	150 mg 300 mg	-Depressão <i>major</i> -Cessaçãõ tabágica
Citalopram ISRS	Comprimido revestido por película	10 mg 20 mg 40 mg	-Depressão de fase inicial -Prevenção de recaídas e depressão recorrente -Perturbações de pânico (com ou sem agorafobia)

Quadro 4.3 Especificações dos medicamentos de acordo com a substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, e no que se refere à indicação terapêutica, segundo os Resumos das Características do Medicamento – Continuação [Base de dados de medicamentos de uso humano (Infomed), 2020].

Fármaco e classe	Forma Farmacêutica	Dosagem	Indicação clínica segundo RCM
Clomipramina ADT	Comprimido revestido	10 mg 25 mg	Adultos: -Estados depressivos -Formas endógena, reativa, neurótica, mascaradas e involutivas de depressão -Depressão associada a esquizofrenia
	Comprimido de libertação prolongada	75 mg	-Depressão associada a transtornos de personalidade -Síndromes depressivas associadas a pré-senilidade ou senilidade -Depressão associada a condições dolorosas
	Solução injetável	25 mg/2 mL	-Depressão associada a patologias sintomáticas crónicas -Alterações emocionais depressivas de natureza reativa, neurótica ou psicopática -Síndrome obsessivo-compulsivo -Fobias -Crises de pânico -Catalepsia associada a narcolepsia -Condições dolorosas crónicas
			Crianças (>5 anos): -Síndrome obsessivo-compulsivo -Enurese noturna
Dosulepina ADT	Comprimido revestido	75 mg	-Estados depressivos
Duloxetina IRSN	Cápsula gastroresistente	30 mg 60 mg 90 mg	-Depressão <i>major</i> -Dor neuropática
	Cápsula gastroresistente	20 mg 40 mg	-Incontinência urinária de esforço moderada a grave (mulheres)
Escetamina Antidepressivo atípico	Solução para pulverização nasal	28 mg	Em concomitância com ISRS ou IRSN: -Depressão <i>major</i> resistente ao tratamento que não respondeu a pelo menos 2 tratamentos diferentes com antidepressivos

Quadro 4.3 Especificações dos medicamentos de acordo com a substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, e no que se refere à indicação terapêutica, segundo os Resumos das Características do Medicamento – Continuação [Base de dados de medicamentos de uso humano (Infomed), 2020].

Fármaco e classe	Forma Farmacêutica	Dosagem	Indicação clínica segundo RCM
Escitalopram ISRS	Comprimidos revestidos por película	5 mg	-Depressão <i>major</i> -Perturbação de pânico com ou sem agorafobia -Perturbação de ansiedade generalizada -Síndrome obsessivo-compulsivo
		10 mg	
	15 mg		
Comprimidos orodispersíveis	5 mg	10 mg	
	10 mg		
Gotas orais, solução	10 mg/mL	15 mg	
		20 mg	
Fluoxetina ISRS	Cápsula	10 mg/mL	Adultos: -Depressão <i>major</i> -Síndrome obsessivo-compulsivo -Bulimia nervosa Crianças (>8 anos): -Depressão <i>major</i> moderada a grave (sem resposta a pelo menos 4 tratamentos com psicoterapia)
		20 mg/mL	
Solução oral	4 mg/mL	20 mg	
		60 mg	
Fluvoxamina ISRS	Comprimidos revestidos	50 mg	-Depressão <i>major</i> -Síndrome obsessivo-compulsivo
		100 mg	
Imipramina ADT	Comprimido	50 mg	Adultos: -Depressão endógena, orgânica, psicogénica -Depressão associada a alterações de personalidade -Depressão associada a alcoolismo crónico -Crises de pânico -Estados dolorosos crónicos -Terror noturno Crianças (>5anos): -Enurese noturna
		100 mg	
	25 mg		
Comprimido revestido	100 mg	10 mg	
		25 mg	
Comprimido revestido	100 mg	100 mg	-Estados depressivos -Depressões com componente ansioso
		100 mg	

Quadro 4.3 Especificações dos medicamentos de acordo com a substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, e no que se refere à indicação terapêutica, segundo os Resumos das Características do Medicamento – Continuação [Base de dados de medicamentos de uso humano (Infomed), 2020].

Fármaco e classe	Forma Farmacêutica	Dosagem	Indicação clínica segundo RCM
Maprotilina Antidepressivo tetracíclico	Comprimido revestido	25 mg 50 mg 75 mg	-Depressão endógena -Depressão de início tardio (Depressão da involução)
	Comprimido revestido por película	10 mg 25 mg 50 mg 75 mg	-Episódio depressivo -Episódios depressivos recorrentes -Depressão psicogénica, reativa e neurótica -Depressão por fadiga -Depressão somatogénica -Depressão mascarada -Depressão associada a menopausa -Transtorno de humor depressivo com ansiedade, disforia ou irritabilidade -Estados de apatia -Sintomas psicossomáticos e somáticos com depressão subjacente ou ansiedade
Mianserina Antidepressivo tetracíclico	Comprimido revestido	30 mg	-Depressão <i>major</i>
Milnaciprano IRSN	Cápsula	25 mg 50 mg	-Depressão <i>major</i>
Mirtazapina Antidepressivo tetracíclico	Comprimido revestido	15 mg 30 mg 45 mg	-Depressão <i>major</i>
	Comprimido revestido por película		
	Comprimido orodispersível		
Moclobemida Inibidor da MAO	Comprimidos revestidos por película	150 mg 300 mg	-Síndromes Depressivas -Fobia social

Quadro 4.3 Especificações dos medicamentos de acordo com a substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, e no que se refere à indicação terapêutica, segundo os Resumos das Características do Medicamento – Continuação [Base de dados de medicamentos de uso humano (Infomed), 2020].

Fármaco e classe	Forma Farmacêutica	Dosagem	Indicação clínica segundo RCM
Nortriptilina ADT	Comprimido revestido	25 mg 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> -Depressão endógena do tipo unipolar e bipolar -Depressão quando a inibição, apatia e falta de iniciativa são sintomas -Depressões catagénicas -Depressões associadas a menopausa -Depressões mascaradas -Disforia -Depressão associada a alcoolismo -Depressões reacionais -Neuroses depressivas
	Comprimido revestido por película	25 mg	
Paroxetina ISRS	Comprimido	20 mg	<ul style="list-style-type: none"> -Depressão <i>major</i> -Síndrome obsessivo-compulsivo -Perturbação de pânico com e sem agorafobia -Perturbação de ansiedade social -Perturbação de ansiedade generalizada -Perturbação de <i>stress</i> pós-traumático
	Comprimido revestido por película	20 mg 30 mg	
	Gotas orais, solução	10 mg/mL	
Pirlindol IMAO	Comprimido	50 mg 75 mg 100 mg	-Episódios depressivos
Reboxetina Antidepressivo atípico	Comprimido	4 mg	<ul style="list-style-type: none"> -Tratamento agudo de episódios depressivos (Depressão <i>major</i>) -Manutenção de tratamento de doentes que respondem inicialmente ao tratamento

Quadro 4.3 Especificações dos medicamentos de acordo com a substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, e no que se refere à indicação terapêutica, segundo os Resumos das Características do Medicamento – Continuação [Base de dados de medicamentos de uso humano (Infomed), 2020].

Fármaco e classe	Forma Farmacêutica	Dosagem	Indicação clínica segundo RCM
Sertralina ISRS	Comprimido revestido por película	50 mg 100 mg 200 mg	Adultos: -Depressão <i>major</i> e prevenção de recorrência -Perturbação de pânico com ou sem agorafobia -Síndrome obsessivo-compulsivo -Perturbação de ansiedade social -Perturbação de <i>stress</i> pós-traumático Crianças (>6anos): -Síndrome obsessivo-compulsivo
	Concentrado para solução oral	20 mg/mL	
Tianeptina Antidepressivo atípico	Comprimido revestido	12.5 mg	-Depressão ligeira, moderada e grave
	Comprimido revestido por película		
Trazodona Antidepressivo atípico	Comprimido	50 mg 100 mg 150 mg	-Depressão
	Comprimido revestido por película	100 mg	
	Comprimido de libertação prolongada	150 mg 300 mg	
	Comprimido de libertação modificada	150 mg	
Trimipramina ADT	Comprimido	25 mg	-Estados depressivos -Depressão associada a ansiedade
	Comprimido revestido	100 mg	

Quadro 4.3 Especificações dos medicamentos de acordo com a substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, e no que se refere à indicação terapêutica, segundo os Resumos das Características do Medicamento – Continuação [Base de dados de medicamentos de uso humano (Infomed), 2020].

Fármaco e classe	Forma Farmacêutica	Dosagem	Indicação clínica segundo RCM
Venlafaxina IRSN	Comprimido	37.5 mg 75 mg	-Depressão <i>major</i> e prevenção de recorrência
	Comprimido revestido por película	37.5 mg 75 mg	
	Comprimido de libertação prolongada	37.5 mg 75 mg 150 mg 225 mg	-Depressão <i>major</i> e prevenção de recorrência -Perturbação de ansiedade generalizada -Perturbação de ansiedade social -Perturbação de pânico com ou sem agorafobia
		300 mg	-Depressão <i>major</i> e prevenção de recorrência
	Cápsula de libertação prolongada	37.5 mg 75 mg 150 mg 225 mg	-Depressão <i>major</i> e prevenção de recorrência -Perturbação de ansiedade generalizada -Perturbação de ansiedade social -Perturbação de pânico com ou sem agorafobia
	Solução oral	75 mg/dL	-Depressão <i>major</i> e prevenção de recorrência
Vortioxetina ISRS	Comprimidos revestidos por película	5 mg	-Depressão <i>major</i>
		10 mg	
15 mg			
20 mg			
	Gotas orais, solução	20 mg/mL	
ADT – Antidepressivo Tricíclico IMAO – Inibidor da Monoamina Oxidase IRSN – Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina ISRS – Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina RCM – Resumo das Características do Medicamento			

5. Discussão

5.1. Prescrição off-label versus on-label

Tal como o médico neurocirurgião Dr. João Lobo Antunes referiu no seu livro “A Nova Medicina”, em 2012, “*o progresso da biomedicina veio aumentar paradoxalmente a incerteza da decisão médica*”, sendo que a incerteza resulta “*de um conhecimento imperfeito ou incompleto ..., mas também das limitações do conhecimento médico disponível*” (107). Existem assim variáveis suscetíveis de interferir na decisão farmacoterapêutica, principalmente devido às fragilidades e incertezas da evidência científica (107). O médico necessita de avaliar de forma crítica a validade da evidência disponível e munir-se de todas as ferramentas de modo a tomar a melhor decisão possível (20,107). A prescrição médica deve então fundamentar-se na mais recente evidência científica, normalmente exposta em artigos científicos, revisões sistemáticas, meta-análises e *guidelines* que têm por base estudos clínicos preferencialmente controlados e aleatorizados e que advogam as relações benefício-risco e custo-efetividade (18,27). Claro que a decisão terapêutica não pode assentar unicamente nestas orientações, sendo ainda imprescindíveis os dados clínicos e a conjugação de outras especificidades próprias de cada indivíduo (27). A elaboração de um algoritmo clínico *standard* constitui um instrumento útil para a decisão clínica, sendo que deve sempre ser adaptado às características de cada indivíduo e à sua resposta à terapêutica (27). Com efeito a medicina padronizada baseada na evidência científica tem o mérito de ser rigorosa, de se apoiar em “*recomendações sólidas, mas tem o inconveniente de extrapolar de grupos heterogêneos para o indivíduo, de ignorar a singularidade biológica deste e as suas preferências pessoais e culturais*” (107).

A atitude mais segura e fiável no ato da prescrição consiste em seguir as indicações definidas nos RCM visto que estes se baseiam em dados válidos que sofreram um longo processo de validação e aprovação (19). No entanto, esta fonte de informação poderá não ser a mais atualizada comparativamente às mais recentes evidências científicas descritas na literatura, o que condiciona a prescrição e conduz à prática *off-label* (20). Um estudo efetuado por *Chen DT et al.*, em 2009, mostrou que a maioria dos médicos (95%) tem conhecimento das indicações presentes nos documentos de AIM do medicamento, e que

esta informação é recorrentemente utilizada para orientar as suas decisões farmacoterapêuticas (79%) (28).

Quando os médicos optam por prescrever um medicamento para uma indicação não aprovada na AIM (prescrição *off-label*) a responsabilidade recai inteiramente sobre eles, e por isso devem munir-se dos principais alicerces que permitem legitimar a sua atuação (20). Assim, uma prescrição *off-label*, em que os critérios como a dosagem, via de administração, população-alvo e indicação clínica não estão de acordo com a AIM, exige invariavelmente perícia clínica para a averiguação destas condições (15,17).

Por vezes, os médicos podem prescrever fármacos em situação *off-label* de forma não-intencional devido às incongruências detetadas nos documentos de AIM (20). Por exemplo, as indicações terapêuticas podem variar dentro da mesma classe de fármacos, ou mesmo entre um medicamento de referência e um genérico (20).

No que se refere às doenças psiquiátricas cuja sintomatologia inclui episódios depressivos, é importante ter em conta que o seu diagnóstico é muito complicado, assistindo-se frequentemente a erros de diagnóstico e, conseqüentemente, erros de prescrição (75). Na presença de episódios depressivos, um diagnóstico diferencial deve ser realizado visto que várias patologias mentais podem apresentar sintomas semelhantes às perturbações depressivas (38). Por exemplo, é fundamental determinar se os episódios depressivos estão acoplados a episódios maníacos e períodos de comportamento “ascendente” para detetar uma possível perturbação bipolar (9,72). Pode também ocorrer a associação de episódios depressivos com outras patologias como a doença de *Parkinson*, a doença de *Alzheimer*, a esquizofrenia, entre outras (23).

A prescrição *off-label* de antidepressivos é, assim, particularmente sensível dado que são fármacos que, quando incorretamente aplicados, poderão causar alguns efeitos adversos (20). A abordagem das patologias-alvo da prescrição *off-label*, muitas vezes complexas, deve ser sempre multidisciplinar, através da combinação de medidas terapêuticas farmacológicas e não-farmacológicas (88).

Na pesquisa realizada sobre a aplicabilidade dos antidepressivos, verificou-se que estes fármacos são utilizados em diversas patologias *para além da depressão*. Os antidepressivos podem ser aplicados, ainda, em caso de perturbação de ansiedade, perturbação de insónia, perturbação bipolar, POC, PSPT, dor, perturbação alimentar, enurese noturna e incontinência urinária, perturbação vasomotora e cessação tabágica.

Relativamente à depressão, patologia para a qual os antidepressivos foram inicialmente desenvolvidos, verificou-se que apesar de todos estarem indicados nesta afeção, muitos encontram-se atualmente em desuso principalmente devido ao elevado risco de efeitos adversos associado, como é o caso dos IMAO e ADT (50). No entanto, isto não significa necessariamente que a utilização destes últimos tenha diminuído em termos gerais, dado que são usados em outras patologias, mas em doses mais baixas que evitam estas reações adversas (27,40). Porém, de um modo global e em concordância com a literatura, averiguou-se que predominam as prescrições de fármacos antidepressivos pertencentes a gerações mais recentes, tais como os ISRS e IRSN (50).

No que se refere às perturbações de ansiedade, com base na informação pesquisada e sistematizada para a realização desta dissertação, foi possível constatar que os fármacos duloxetina, escitalopram, paroxetina, sertralina, trazodona, e venlafaxina são maioritariamente prescritos para estas patologias em conformidade com as indicações aprovadas aquando da AIM em Portugal.

O citalopram é descrito, segundo a literatura, como antidepressivo de segunda linha no tratamento de PAG (9,27). No entanto, não existe qualquer indicação nos RCM deste fármaco para esta indicação terapêutica (12). Esta prescrição *off-label* está de acordo com o estudo de *Egualé T et al.* (2012), em que o citalopram é o fármaco mais prescrito neste regime para as perturbações de ansiedade (18). Estes autores referem inclusivamente que este fármaco é usado sem haver uma forte evidência científica da aplicação (18). É provável que não existam estudos clínicos aleatorizados e controlados que fundamentem esta prescrição. Para além do citalopram, também a mirtazapina é prescrita em regime *off-label* como segunda-linha do tratamento das PAG (108).

A fluoxetina é usada como primeira-linha no tratamento das perturbações do pânico, e a fluvoxamina, como segunda-linha; ambas as moléculas são utilizadas em *off-label* segundo o cruzamento destas indicações com as dos RCM (9,12).

A fluvoxamina é também utilizada como primeira-linha para o tratamento da agorafobia (9). Contudo, este dado não está documentado no RCM, tratando-se de uma prescrição *off-label* (12).

Quanto às perturbações de insónia, verificou-se que todos os antidepressivos utilizados nestas patologias e estudados neste projeto (amitriptilina, maprotilina, mirtazapina e trazodona) não estão aprovados para o tratamento da insónia de acordo com

as indicações do respetivo RCM (12). Todavia, a veracidade da utilização *off-label* da amitriptilina nestas doenças é discutível. Com efeito, nos RCM deste fármaco, está preconizado que “A principal indicação terapêutica (...) é o tratamento de estados depressivos”(12). Esta frase gera alguma ambiguidade dado que não estão referidas claramente as patologias para as quais o fármaco está aprovado, para além da sua principal indicação. Por outro lado, averiguou-se neste trabalho de investigação que as doses aplicadas no tratamento da insónia são por regra mais baixas que as doses habituais no tratamento da depressão (27,40). Esta constatação pode sugerir uma utilização *off-label*, dado que a dose administrada é menor que a dose referida no RCM (12).

A perturbação bipolar é particularmente complexa, podendo levantar diversas questões dado que esta envolve estados e sintomatologias antónimas (9,39,71,72). O facto desta patologia ser, em parte, caracterizada por episódios depressivos levaria a crer que todos os antidepressivos poderiam ser utilizados no seu tratamento. Pela análise da literatura, nomeadamente do estudo de *Viktorin A et al.* de 2014 (Figura 4.1), concluiu-se que uma ampla variedade de antidepressivos são efetivamente usados nesta patologia, sendo que todas as classes estão representadas, à exceção dos antidepressivos atípicos (75). Curiosamente, nenhum RCM de antidepressivos refere a perturbação bipolar como indicação terapêutica aprovada (12). Porém, é particularmente difícil afirmar se os antidepressivos são aplicados em regime *off-label* na perturbação bipolar. Ao consultar os RCM de alguns antidepressivos (duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mianserina e venlafaxina), verifica-se que somente a depressão *major* se encontra especificada, sem haver explicitamente referência a episódios depressivos (12). A utilização destes últimos fármacos na perturbação bipolar, poderá, assim, ser considerada *off-label*.

Da análise dos vários antidepressivos utilizados na POC, entendeu-se que a clomipramina, o escitalopram, a fluoxetina, a fluvoxamina, a paroxetina e a sertralina são utilizadas em conformidade com os RCM, contrariamente ao citalopram (12). Infere-se que o citalopram é utilizado em regime *off-label*, tal como se verificou nas perturbações de ansiedade. Esta situação é provavelmente devida ao facto da POC ter uma etiologia muito semelhante às perturbações de ansiedade, aliás, na versão anterior do DSM-V (DSM-IV), a POC pertencia ao grupo das perturbações de ansiedade (109).

No que concerne à PSPT, de entre os fármacos analisados nesta dissertação, a paroxetina e a sertralina constituem os dois antidepressivos que são utilizados de acordo

com as indicações exposta no RCM (12). Pelo contrário, a fluoxetina e a venlafaxina fogem às recomendações da AIM, sendo nesse sentido a utilização de ambos *off-label* (12).

Relativamente à avultada temática da dor, os antidepressivos com propriedades analgésicas são os ADT e IRSN (84). Segundo os RCM, apenas a clomipramina (ADT), a imipramina (ADT) e a duloxetina (IRSN) estão oficialmente aprovados para o tratamento de condições dolorosas (12).

Na dor neuropática central, a recomendação recai sobre um ADT (86). Com base nas indicações do RCM, apenas a clomipramina e imipramina podem ser utilizadas nesta condição sendo o uso de outro ADT interpretado como uso *off-label* (12). Dos antidepressivos recomendados na dor neuropática periférica, a duloxetina e a imipramina são prescritos de acordo com o RCM enquanto que a amitriptilina e a nortriptilina são utilizados em contexto *off-label* (12,86). No que se refere à dor neuropática do diabético, o antidepressivo de primeira linha recomendado é a duloxetina, o que está de acordo com o respetivo RCM (12). Apesar disso, a paroxetina é o antidepressivo mais prescrito para esta condição, tratando-se neste caso de uma utilização *off-label* dado esta indicação não constar no RCM deste fármaco (12,18,59).

No âmbito da dor crónica musculoesquelética e fibromialgia, a duloxetina é o antidepressivo de eleição, sendo que o seu uso não representa uma situação *off-label* (57,88). No entanto, quando existe falha terapêutica na fibromialgia, o recurso à amitriptilina ou ao pirlindol poderá constituir igualmente uma opção (89). Neste caso, esta atitude terapêutica será equivalente a uma situação *off-label*, dado que esta indicação não se encontra inscrita nos respetivos RCM (12).

No campo das cefaleias, nomeadamente nas cefaleias tipo tensão e enxaquecas, verifica-se que o antidepressivo utilizado com maior taxa de eficácia é a amitriptilina (89). A utilização deste fármaco nestas patologias não está referenciada no RCM pelo que constitui uma utilização *off-label* (12). Mais concretamente, são utilizados em regime *off-label* a amitriptilina, a nortriptilina, a maprotilina, a mianserina e a trazodona na cefaleia de tipo tensão, tal como a amitriptilina, a fluoxetina, a fluvoxamina e a paroxetina na enxaqueca (12). Apenas os fármacos clomipramina e a imipramina, usados na cefaleia de tipo tensão, estão aprovados para a intervenção terapêutica de estados dolorosos segundo o RCM (12).

No tratamento das perturbações alimentares, nenhum antidepressivo abordado no tópico 4.1.8 está aprovado pelas entidades reguladoras do medicamento e, por isso, o seu uso é *off-label*, à exceção da fluoxetina que está aprovada para o tratamento da bulimia nervosa (12). Algumas patologias, como a anorexia nervosa, podem estar associadas a um risco aumentado de diminuição da densidade óssea e fraturas (93). Por outro lado, alguns antidepressivos, como os ISRS têm como efeito adverso a perda de massa óssea (93). Por esse motivo, estes antidepressivos não são de primeira escolha no tratamento de algumas perturbações alimentares (93).

Na enurese noturna, os ADT como a imipramina, a amitriptilina e a nortriptilina são apontados como terapêutica farmacológica mais frequente de acordo com a bibliografia consultada (97). Neste caso, a única terapêutica que não está em sintonia com o RCM e que portanto constituirá uma utilização *off-label*, é a nortriptilina (12). Para além destes fármacos, a clomipramina também possui uma indicação terapêutica para a enurese noturna no seu RCM (12). Na incontinência urinária, a utilização da duloxetina não representa uma utilização *off-label* visto que está em linha com o RCM (12).

No que se refere às perturbações vasomotoras características da menopausa, nenhum antidepressivo está aprovado segundo os RCM, pelo que a prescrição de todos os antidepressivos neste âmbito é *off-label* (12). Tal como verificado em algumas perturbações alimentares e atrás descrito, a perda de densidade mineral óssea na menopausa poderá ser um entrave à prescrição de alguns antidepressivos nas perturbações vasomotoras da menopausa devido ao risco acrescido de osteopenia (93).

Também na cessação tabágica, os antidepressivos são considerados uma terapêutica de excelência, principalmente o bupropiom (106). A utilização de antidepressivos na cessação tabágica poderá ser vantajosa quando o doente possui um quadro depressivo associado (106).

Pela análise sistemática dos fármacos mais prescritos em regime *off-label* neste estudo de investigação, foi possível observar que os ADT, nomeadamente a amitriptilina, assumiram uma posição de destaque (Quadro 5.1). Foi também notória uma maior tendência para a prescrição em *off-label* dos ISRS, particularmente o citalopram, a fluoxetina e a fluvoxamina. Estes achados são de certa forma concordantes com os resultados do estudo levado a cabo por Wong *J et al.* que avaliou 106 850 prescrições de antidepressivos em cuidados de saúde primários, sendo cerca de 29% em regime

off-label (11). A prevalência de prescrição *off-label* foi de 81% no caso dos ADT e de 22% nos ISRS (11). A proporção de prescrições *off-label* é maior no caso dos ADT, principalmente porque estes fármacos passaram a ser menos prescritos na depressão à medida que surgiam classes de antidepressivos mais seguras (11,41). Os ADT passaram a ser utilizados em outras patologias em doses mais baixas, geralmente em *off-label* (41). Os ISRS têm uma menor frequência de prescrição *off-label*, por se tratarem de uma das classes de antidepressivos mais prescritas na depressão, e por apresentarem vastas indicações terapêuticas aprovadas (11,12).

Quadro 5.1 Antidepressivos utilizados em regime *off-label* tendo em conta as patologias consideradas neste projeto.

Patologias	Antidepressivos aplicados em regime <i>off-label</i>
Perturbações de ansiedade	Citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina
Perturbação de insónia	Amitriptilina, maprotilina, mirtazapina, trazodona
Perturbação bipolar	Duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mianserina, venlafaxina
POC	Citalopram
PSPT	Fluoxetina, venlafaxina
Dor	Amitriptilina, fluoxetina, fluvoxamina, maprotilina, mianserina, nortriptilina, paroxetina, pirlindol, trazodona
Perturbações alimentares	Sertralina
Enurese noturna e incontinência urinária	Nortriptilina
Perturbações vasomotoras da menopausa	Citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina
Cessaçãotabágica	Nortriptilina

POC – Perturbação Obsessiva-Compulsiva
 PSPT – Perturbação de *Stress* Pós-Traumático

5.2. O papel do farmacêutico

O farmacêutico é o especialista do medicamento e um agente de saúde pública, sendo responsável, entre outras funções, por monitorizar a qualidade e segurança da utilização dos medicamentos (108). Este profissional de saúde tem competências para, através do acompanhamento farmacoterapêutico, detetar erros relacionados com a prescrição, efeitos adversos e ineficácia da terapêutica (108). Cabe ao farmacêutico interpretar, avaliar e validar na íntegra a prescrição médica, nomeadamente, a indicação terapêutica, interações medicamentosas, efeitos secundários, dosagem, posologia, via de administração, e adequação da prescrição à condição clínica do doente, entre outros, bem como promover a correta utilização do medicamento pelo doente (110).

A nível da farmácia comunitária, o farmacêutico não pode contrariar a prescrição médica em virtude da liberdade de prescrição do médico (111). O farmacêutico deve otimizar o procedimento de avaliação dos perfis de prescrição médica para torná-lo mais rigoroso e eficiente, e deve adotar estratégias que, em caso de erro de prescrição, contribuam para resolver o problema (108,111). Deste modo, os efeitos negativos da medicação poderão ser mais precocemente detetados e corrigidos (108). Este profissional deve informar o doente perante qualquer situação irregular (111). Esta conduta irá ter uma particular relevância nos medicamentos prescritos em regime *off-label*, dado que estes poderão não beneficiar do regime de avaliação rigoroso de qualidade e segurança que deveriam ter (14,18,37). Porém, o farmacêutico nem sempre consegue identificar uma indicação terapêutica em regime *off-label*, dado que na maioria das prescrições esta informação não é evidente, o que minimiza a sua responsabilidade neste caso (111).

Para além da dispensa dos medicamentos, os serviços prestados pelo farmacêutico na farmácia, como a revisão da medicação, o acompanhamento farmacoterapêutico, e a monitorização do estado de saúde do doente, podem contribuir significativamente para a deteção de irregularidades na utilização dos fármacos e da prescrição *off-label* (108).

O farmacêutico hospitalar, por sua vez, está inserido numa equipa multidisciplinar dentro das unidades de saúde, dando o seu contributo e partilhando o seu conhecimento para a promoção de uma utilização segura e eficaz dos fármacos (110). Este profissional tem a competência para intervir, juntamente com o médico, na seleção das terapêuticas com base em aspetos clínicos, farmacológicos, de segurança, legais, económicos e éticos, e validar a prescrição, seja ela *on-label* ou *off-label* (110).

Os farmacêuticos devem procurar desenvolver uma melhor comunicação e relação de proximidade com outros profissionais (médicos, psicólogos, enfermeiros, entre outros), em benefício do doente, de forma a articular a sua prática com os restantes prestadores de cuidados de saúde (112).

Os farmacêuticos podem ter um papel muito importante na saúde mental dos doentes (113). Estes profissionais devem promover a educação terapêutica do doente (adesão à terapêutica), encaminhar o doente para outros profissionais de saúde sempre que necessário, estimular a adoção de medidas não-farmacológicas e incentivar a educação para a saúde no que concerne às patologias mentais (113). Tratando-se de patologias complexas, os farmacêuticos devem tentar aconselhar e orientar o doente e os seus familiares, prestando a necessária assistência (113). Uma maior formação dos farmacêuticos na área da saúde mental é primordial para capacitar estes profissionais de competências adequadas para lidar com esta realidade (113).

5.3. Limitações do estudo

Ao cruzar as fontes de informação sobre a aplicabilidade dos antidepressivos (normas nacionais, normas internacionais, guias de orientação terapêutica, *guidelines*, artigos científicos, entre outros) com o instrumento de análise (RCM) utilizado neste estudo, foram detetadas algumas limitações.

Interessa referir que as fontes de informação da literatura consultada nem sempre são conhecidas. As indicações terapêuticas dos fármacos, por exemplo, podem resultar de uma AIM (nacional ou estrangeira) ou apoiar-se em evidência científica de outros formatos, o que leva a algumas disparidades a seguir discriminadas.

Existe a possibilidade de um antidepressivo ter uma AIM aprovada num país sem que esse fármaco esteja aprovado em Portugal, sobretudo quando se trata de países fora da UE. Dado que a maioria da bibliografia consultada neste projeto foi de cariz internacional, a probabilidade de encontrar fármacos não aprovados/comercializados em Portugal era grande. Dentro na UE, a AIM de um medicamento num estado-membro não implica a aprovação do medicamento em outros estados-membros, dependendo do procedimento de AIM a que o medicamento foi sujeito (procedimento descentralizado, de reconhecimento mútuo ou nacional) (57). Como em Portugal não existem AIM e

consequentemente RCM para os antidepressivos não-aprovados (embora aprovados noutros países), foram apenas considerados os antidepressivos com a AIM válida em contexto nacional para contornar esta problemática. Neste sentido, os fármacos tais como a amineptina, doxepina, etoperidona, lofepramina, nefazodona, quinopramina e viloxazina, entre outros, foram excluídos desta investigação (12).

Assiste-se atualmente a um aumento do número de medicamentos disponíveis no mercado (11). Para o mesmo princípio ativo, dosagem, forma farmacêutica e via de administração, podem existir diversos medicamentos (medicamentos equivalentes), entre medicamentos de referência e genéricos. Por sua vez, os medicamentos equivalentes possuem cada um, uma AIM própria e podem ser comercializados em vários países. Assim, as indicações terapêuticas podem diferir entre medicamentos de referência e genéricos (20). Por isso, o mesmo fármaco pode ser usado em *off-label* em Portugal e ser utilizado noutro país segundo a AIM em vigor (13). Esta situação constitui um desafio para os médicos, que têm dificuldade em acompanhar as especificações aprovadas de todos os medicamentos, e pode conduzir a prescrições em regime *off-label* não intencionais (20).

Considera-se, ainda, como fator limitante para este trabalho o facto dos estudos utilizarem diversas classificações da doença psiquiátrica e critérios de diagnóstico dispares, o que pode dificultar a análise comparativa entre os diferentes estudos (73).

Inversamente, o acesso ao RCM/compilação dos dados foi uma tarefa bastante facilitada, dado que a maioria dos documentos são cópias dos seus homólogos (medicamentos de referência *versus* genéricos).

6. Perspetivas futuras

Os antidepressivos, apesar da designação nominal, demonstram ter várias aplicações. Estes fármacos possuem uma ampla gama de mecanismos de ação, por isso é expectável que possam vir a ser utilizados em outras patologias além das que foram enumeradas. Alguns antidepressivos, pelas suas propriedades anti-histamínicas (como os ADT), podem ser benéficos no tratamento de condições alérgicas, no prurido ou na urticária mesmo por via tópica (114,115). Os ISRS demonstraram também eficácia no tratamento da disfunção sexual, nomeadamente na ejaculação precoce (40). Apesar da diminuição da libido ser uma das reações adversas desta classe de fármacos, talvez este efeito seja vantajoso no tratamento da ejaculação precoce por meio do ajuste da dose (40). É possível que a utilização *off-label* dos fármacos promova um desenvolvimento interessante da terapêutica farmacológica (19).

Quanto à prescrição *off-label*, torna-se imperativo que mais estudos sejam realizados para aumentar o volume de resultados quantitativos sobre esta prática, e assim proporcionar a geração de informação mais robusta e representativa (116). Só desta forma, será possível ter um conhecimento mais aprofundado do regime *off-label*, nomeadamente os motivos e as consequências e, em caso de prejuízo, sugerir soluções (116).

Modelos de sistemas eletrónicos de informação que conjuguem dados de diversas fontes, incluindo os RCM, deveriam ser disponibilizados aos médicos, possibilitando um acesso mais fácil à informação detalhada, atualizada e fidedigna dos fármacos.

A farmacovigilância da utilização de fármacos em *off-label* não é eficiente devido à fraca notificação das reações adversas neste âmbito (22). Deste modo, uma maior notificação é imprescindível, à semelhança das recomendações da Academia Americana de Pediatria que fomenta essa atitude, não somente em relação aos efeitos indesejáveis, mas também aos efeitos que possam beneficiar o doente (35). Uma farmacovigilância ativa e monitorização contínua da terapêutica são necessárias, principalmente devido à escassez de informação sobre a segurança e eficácia dos fármacos em contexto *off-label* (14,18,37).

7. Conclusão

Os antidepressivos são fármacos com um enorme espectro de atuação, podendo ser usados em patologias mentais, como a depressão, a ansiedade, a insónia, entre outras, e em patologias não mentais, como a dor, as perturbações vasomotoras da menopausa e outras (7). A maioria destas doenças são limitantes e interferem com a qualidade de vida dos doentes, por isso a instituição de uma terapêutica é frequentemente necessária e inevitável (3).

O uso *off-label* de um medicamento pode definir-se como a utilização de um medicamento fora das especificações estipuladas aquando da respetiva AIM, podendo diferir na dose, na duração do tratamento, na forma farmacêutica, na via de administração, nas indicações terapêuticas e/ou na população-alvo (15–18).

O contexto de prescrição de um medicamento para uma determinada situação clínica diferente daquela para a qual existe a AIM não constitui, necessariamente, um caso de violação das boas práticas médicas (32,33). A prescrição *off-label* é da responsabilidade individual do médico que deve munir-se de todas as razões que sustentem a sua decisão farmacoterapêutica (19,20). Para além do consentimento informado do doente acerca de uma prescrição *off-label* ser imprescindível, é também necessário que a prescrição se baseie em dados científicos convincentes e atualizados (19,20). O objetivo final será sempre o maior benefício terapêutico e a segurança do doente (19,20).

Vários fatores podem contribuir para a prescrição *off-label*, tais como a diversidade das fontes de informação utilizadas pelos clínicos, bases de informação que não se apoiam nas AIM, lentidão das atualizações das AIM em comparação com a evolução científica e, existência de uma evidência científica escassa nas populações-alvo mais reduzidas e vulneráveis, como é o caso da pediatria (19,22,107).

Neste projeto, concluiu-se que outras patologias *para além da depressão* constam nos documentos oficiais das AIM dos medicamentos, não sendo consideradas, por esta razão, indicações *off-label* (12). Por meio da comparação das indicações terapêuticas presentes nos RCM aprovados em Portugal com os dados disponíveis na literatura foi possível demonstrar que os antidepressivos mais prescritos em modo *off-label* são os ADT, nomeadamente a amitriptilina, e os ISRS, como o citalopram, a fluoxetina e a fluvoxamina, à semelhança de outros estudos (11).

Certo é que o farmacêutico pode contribuir grandemente para a segurança e eficácia dos medicamentos, principalmente na farmácia comunitária e, especialmente, quando existe uma prescrição *off-label*, em que as condições de segurança podem não estar asseguradas na íntegra.

Este trabalho bibliográfico contribuiu para uma compreensão mais sustentada de todas as patologias-alvo em que os antidepressivos podem atuar, sendo uma ferramenta útil para os profissionais de saúde, principalmente farmacêuticos e médicos. A dissertação ajudou a sistematizar e a interpretar de forma objetiva as utilizações dos antidepressivos, e compreender o raciocínio subjacente à utilização *off-label* de alguns destes fármacos. O projeto permitiu, ainda, desmistificar a crença de que os antidepressivos atuam apenas na depressão, apesar da sua designação nominal. Por fim, entender a realidade da utilização *off-label* dos medicamentos é uma temática particularmente relevante por ser uma prática bastante frequente (35).

8. Referências

1. Organização Mundial de Saúde. A public health approach to mental health. In: Mental Health: New Understanding, New Hope. *The World Health Report*; 2001. p. 1–16.
2. Organização Mundial de Saúde. Preamble to the Constitution of the World Health Organization. International Health Conference, New York, 19-22 June, 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States. 1948.
3. Falcão IM, Monsanto A, Nunes B, Marau J, Falcão JM. Prescrição de psicofármacos em Medicina Geral e Familiar: um estudo na Rede Médicos Sentinela. *Rev Port Med Geral Fam*. 2007;23(1): p. 17–30.
4. Ritchie H, Roser M. Mental Health [Internet]. 2018 [Acedido a 22 de Dezembro de 2019]. Disponível em: <https://ourworldindata.org/mental-health>
5. Carvalho A. Depressão e outras perturbações mentais comuns: enquadramento global e nacional e referência de recurso em casos emergentes. *Direção-Geral da Saúde* [Internet]. 2018 [Acedido a 22 de dezembro de 2019]. Disponível em: <https://www.dgs.pt>
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Chemical transmission and drug action in the central nervous system. In: *Rang and Dale's Pharmacology*. 7ª edição. London: Elsevier Health Sciences. 2012. p. 442–446.
7. Rothschild AJ. The evidence-based guide to Antidepressant Medications. 1ª edição. *American Psychiatric Association*. 2012. p. 1–349.
8. Norma nº 041/2011 de 23 de dezembro. Prescrição de antidepressivos. Lisboa: *Direção-Geral de Saúde*. 2011.
9. Guthrie SK, Augustin SG, Dopheide JA, Stimmel GL, Endow-Eyer RA, Mitchell MM, et al. Psychiatric Disorders. In: Finley PR, Lee KC, editores. *Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics: The clinical use of drugs*. 10ª edição. Lippincott Williams & Wilkins. 2012. p. 1863–1999.
10. Wong J, Motulsky A, Egale T, Buckeridge DL, Abrahamowicz M, Tamblyn T. Treatment Indications for Antidepressants Prescribed in Primary Care in Quebec, Canada, 2006-2015. *J Am Med Assoc*. 2016;315(20): p. 2230–2232.
11. Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, McGill J, Egale T, Buckeridge DL, et al. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system [Internet]. Vol. 356, *British Medical Journal*. 2017 [Acedido a 8 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/356/bmj.j603>

12. INFARMED. Infomed - Base de dados de medicamentos [Internet]. Pesquisa de Medicamentos. [Último acesso em 12 de setembro de 2020]. Disponível em: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>
13. Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto. Diário da República n.º 167/06, Série I. Lisboa: Ministério da Saúde.
14. Lai L, Tan MH, Lai YC. Prevalence and factors associated with off-label antidepressant prescriptions for insomnia. *Dovepress Drug, Healthc Patient Saf*. 2011;13(1): p. 27–36.
15. Kon SG, Iliković I, Mikov M. Reasons for and Frequency of Off-Label Drug Use. *Med Pregl*. 2015;68(1–2): p. 35–40.
16. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust*. 2006;185(10): p. 544–548.
17. Vijay A, Becker JE, Ross JS. Patterns and predictors of off-label prescription of psychiatric drugs. *PLOS ONE*. 2018;13(7): p. 1–14.
18. Egualé T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Drug, Patient, and Physician Characteristics Associated With Off-label Prescribing in Primary Care. *Arch Intern Med*. 2012;172(2): p. 781–788.
19. Escoval A, Valongo AS, Carneiro A, Carneiro AV, Alcobia A, Silva BA, *et al*. Prescrição de medicamentos off-label. *Rev Port de Farmacoter*. 2011;3(3): p. 169–171.
20. Drogou F, Netboute A, Giai J, Dode X, Darmon D, Kassai B, *et al*. Off-label drug prescriptions in French general practice: a cross-sectional study. *BMJ* [Internet]. 2019;9(4) [Acedido a 15 de maio de 2020]. Disponível em: <http://bmjopen.bmj.com>
21. INFARMED. Procedimentos de autorização de introdução no mercado (AIM) [Internet]. Procedimentos de autorização de introdução no mercado (AIM). [Acedido a 20 de Junho de 2020]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos_de_aim
22. Carneiro AV, Costa J. A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): prática e problemas. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(9): p. 681–686.
23. Hilal-Dandan R, Bruton LL. Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman. 2ª edição. Porto Alegre: McGraw Hill. 2014. p. 4-250.
24. Agência Europeia do Medicamento. From laboratory to patient:the journey of a medicine assessed by EMA; p. 2–24 [Internet] 2019 [Acedido a 15 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu>

25. Apifarma. Processo de I&D de um medicamento [Internet]. 2016 [Acedido a 15 de julho de 2020]. Disponível em: <https://www.apifarma.pt/salaimpresa/Infografias/>
26. Decreto-Lei n.º 110/2018, de 10 de dezembro. Diário da República n.º 237/2018, Série I. Lisboa: Ministério da Justiça.
27. Caramona M, Vitória I, Teixeira M, Alcobia A, Almeida P, Horta R, *et al.* Normas de Orientação Terapêutica. *Ordem dos Farm.* 2011;1(1): p. 24-36.
28. Chen DT, Wynia MK, Moloney RM, Alexander C. U.S. physician knowledge of the FDA-approved indications and evidence base for commonly prescribed drugs: results of a national survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(11): p. 1094–1100.
29. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, *et al.* Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2016;30(6): p. 495–553.
30. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Am Med Assoc.* 2006;166: p. 1022–1026.
31. Cras A, Conscience MA, Rajzbaum G, *et al.* Off-label prescribing in a French hospital. *Pharm World Sci.* 2007; 29: p. 97-100.
32. Stafford RS. Regulating Off-Label Drug Use — Rethinking the Role of the FDA. *N Engl J Med.* 2008;358(14): p. 1427–1429.
33. Food and Drug Administration. Understanding Unapproved Use of Approved Drugs “Off Label” [Internet]. 2018 [Acedido a 14 de Junho de 2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/understanding-unapproved-use-approved-drugs-label>
34. Circular Normativa nº 184/CD de 12 de Novembro. Utilização de medicamentos off-label. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. 2010.
35. Blondon K, Desmeules J, Vogt-Ferrier N, Besson M, Dayer P. La prescription «off-label». *Rev Med Suisse.* 2008;4(165): p. 1661–1665.
36. Abernethy AP. Systematic Review: Reliability of Compendia Methods for *Off-Label* Oncology Indications. *Annals of Internal Medicine.* 2009; 5(150), p. 336.
37. Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, *et al.* Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *J Am Medl Assoc.* 2016;176(1): p. 55–63.

38. Guimarães S, Moura D, Silva PS. Terapêutica medicamentosa e as suas bases farmacológicas. In: *Manual de farmacologia e farmacoterapia*. 6ª edição. Porto: Porto Editora. 2014. p. 165–173.
39. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Antidepressant drugs. In: *Rang and Dale's Pharmacology*. 7ª edição. London: Elsevier Health Sciences. 2012. p. 564–582.
40. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. *Basic and clinical Pharmacology*. 12ª edição. Porto Alegre: AMGH. 2012. p. 521-542.
41. Hillhouse TH, Porter JH. A Brief History of the Development of Antidepressant Drugs: From Monoamines to Glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2015;23(1): p. 1–11.
42. Davis JM, Klerman GL, Schildkraut JJ. Drugs Used in the Treatment of Depression. In: *Psychopharmacology A Review of Progress, 1957-1967*. 1ª edição. *J Med Chem*; 1969; 12(5): p. 719–747.
43. Blackwell B, Marley E, Price J, Taylor D. Hypertensive Interactions Between Monoamine Oxidase Inhibitors and Foodstuffs. *Br J Psychiatry*. 1967;113(497): p. 349–365.
44. Norma n.º034/2012 de 30 de dezembro. Terapêutica Farmacológica da Depressão major e da sua Recorrência no Adulto. Lisboa: *Direção-Geral de Saúde*; 2012.
45. Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março. Diário da República n.º 65/2014, Série II. Lisboa: Ministério da Saúde; 2014.
46. Organização Mundial de Saúde. International language for drug utilization research [Internet]. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [Acedido a 11 de novembro de 2019]. Disponível em: <https://www.whocc.no/>
47. Drugbank [Internet]. [Acedido a 22 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/>
48. OCDE - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico. Pharmaceutical Market - Key Indicators (N06A - Antidepressants); OCDE-Stat [Internet]; 2020 [Último acesso a 21 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://stats.oecd.org/>
49. OCDE - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico. Health at a Glance 2019 [Internet]; 2019. [Acedido a 18 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.oecd-ilibrary.org/>
50. Carvalho A, Mateus P, Xavier M. Portugal - Saúde Mental em números 2015. Programa Nacional para a Saúde Mental. *Direção-Geral de Saúde*. 2016. p. 34-63.

51. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant Use Among Persons Aged 12 and Over: United States, 2011–2014. *NCHS - Nat Cent for Health Statist - CDC*. 2017; 283(76): p. 1–8.
52. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu. Rev. Med.* (2009); 60: p. 355–366.
53. Coleman JA, Gouaux E. Structural basis for recognition of diverse antidepressants by the human serotonin transporter. *Nature*. 2018;25(2): p. 170–175.
54. Coleman JA, Yang D, Zhao Z, Wen P-C, Yoshioka C, Tajkhorshid E, *et al.* Serotonin transporter–ibogaine complexes illuminate mechanisms of inhibition and transport. *Nature*. 2019;569(7754): p. 141–145.
55. Andre K, Kapman O, Illi A, Viikki M, Setälä-Soikkeli, Mononen N, *et al.* SERT and NET polymorphisms, temperament and antidepressant response. *Nord J Psychiatry*. 2015;69(7): p. 531–538.
56. Yamada M, Yasuhara H. Clinical Pharmacology of MAO Inhibitors: Safety and Future. *Neurotoxicology*. 2004;25(1–2): p. 215–221.
57. Procyshyn RM, Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. 23ª edição. Göttingen: Hogrefe; 2019. p. 3-80
58. Dubovsky SL. What Is New about New Antidepressants? *Psychother Psychosom*. 2018;87(3): p. 129–139.
59. Fridrich P, Colvin HP, Zizza A, Wasan AD, Lukanich J, Lirk P, *et al.* Phase 1A Safety Assessment of Intravenous Amitriptyline. *J Pain*. 2007;8(7): p. 549–555.
60. Sultana J, Spina E, Trifiro G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(6): p. 883–892.
61. Findling RL, Robb AS, DelBello M, Huss M, McNamara N, Sarkis E, *et al.* Pharmacokinetics and Safety of Vortioxetine in Pediatric Patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(6): p. 526–534.
62. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5ª edição. Washington, DC: Publisher.2013.
63. Norma nº 055/2011 de 27 de outubro. Tratamento Sintomático da Ansiedade e Insónia com Benzodiazepinas e Fármacos Análogos. *Direção-Geral de Saúde*; 2011.
64. Oliveira J, Neves I, Fernandes M, Santos O, Maria V. Prescribing and facilitating withdrawal from benzodiazepines in primary health care. *Rev Port Med Geral Fam*. 2019;35(12): p. 305–308.

65. Kamphuis J, Taxis K, Schuiling-Veninga CCM, Bruggeman R, Lancel M. Off-Label Prescriptions of Low-Dose Quetiapine and Mirtazapine for Insomnia in The Netherlands. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(4): p. 468-470.
66. Paris MS, Marver JE, Chaudhury SR, Ellis SP, Metts A V., Keilp JG, *et al*. Effects of anxiety on suicidal ideation: exploratory analysis of a paroxetine versus bupropion randomized trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2018;33(5): p. 249–254.
67. Balkrishnan R, Joish VN, Bhosle MJ, Rasu RS, Nahata MC. Prior Authorization of Newer Insomnia Medications in Managed Care: Is It Cost Saving? *J Clin Sleep Med*. 2007;3(2): p. 393–398.
68. Stein MD, Kurth ME, Sharkey KM, Anderson BJ, Corso RP, Millman RP. Trazodone for sleep disturbance during methadone maintenance: A double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2012;120(1–3): p. 65–73.
69. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4^a edição. New York: Cambridge University Press; 2013. p. 284-289.
70. Jha MK, Minhajuddin A, South C, Rush AJ, Trivedi MH. Worsening Anxiety, Irritability, Insomnia, or Panic Predicts Poorer Antidepressant Treatment Outcomes: Clinical Utility and Validation of the Concise Associated Symptom Tracking (CAST) Scale. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21(4): p. 325–332.
71. Organização Mundial de Saúde. Mental, behavioural or neurodevelopmental disorders [Internet]. ICD-10 for Mortality and Morbidity Statistics. 2019 [Acedido a 17 de fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://icd.who.int/>
72. Kendall T, Morriss R, Mayo-Wilson E, Marcus E. Assessment and management of bipolar disorder: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349(1): p. 1–5.
73. Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, Suppes T, Luckenbaugh DA, Leverich JS, *et al*. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9(5): p. 531–535.
74. Norma nº 033/2012 de 28 de dezembro. Terapêutica Farmacológica de Manutenção na Perturbação Bipolar no Adulto. Direção-Geral de Saúde. 2012;
75. Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, Larsson H, Lundholm C, Magnusson PKE, *et al*. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry*. 2014;171(1): p. 1067–1073.
76. Lyal LM, Penades N, Smith DJ. Changes in prescribing for bipolar disorder between 2009 and 2016: national-level data linkage study in Scotland. *Br J Psychiatry*. 2019;215(1): p. 415–421.

77. Beaulieu AM, Tabasky E, Osser DN. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore Program: An algorithm for adults with obsessive-compulsive disorder [Internet]. Vol. 281, *Psychiatry Research*. 2019 [Acedido a 15 de junho de 2020]. Disponível em: www.elsevier.com/locate/psychres
78. Giasuddin N, Hossain M. Understanding Obsessive Compulsive Disorder and Management Options. *Faridpur Med Coll J*. 2020;15(1): p. 38–42.
79. NICE. Obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder: treatment [Internet]. Clinical guideline [CG31]. 2005 [Acedido a 1 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG31/chapter/1-Guidance#steps-35-treatment-options-for-people-with-ocd-or-bdd>
80. Norma nº 002/2019 de 23 de abril. Abordagem Diagnóstica e Intervenção na Perturbação do Espectro do Autismo em Idade Pediátrica e no Adulto. Direção-Geral de Saúde. 2019
81. Petrakis IL, Ralevski E, Desai N, Trevisan L, Gueorguieva R, Rounsaville B, *et al*. Noradrenergic vs Serotonergic Antidepressant with or without Naltrexone for Veterans with PTSD and Comorbid Alcohol Dependence. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(4): p. 996–1004.
82. Rauch SAM, Kim HM, Powell C, Tuerk PW, Simon NM, Acierno R, *et al*. Efficacy of Prolonged Exposure Therapy, Sertraline Hydrochloride, and Their Combination Among Combat Veterans With Posttraumatic Stress Disorder. *J Am Med Assoc*. 2019;76(2): p. 117–26.
83. Shiner B, Westgate CL, Gui J, Maguen S, Young-Xu Y, Schnurr PP, *et al*. A Retrospective Comparative Effectiveness Study of Medications for Posttraumatic Stress Disorder in Routine Practice. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(5): p. 2–19.
84. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11): p. 2483–2495.
85. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, *et al*. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70: p. 1630–1635.
86. Norma nº043/2011 de 23 de dezembro. Tratamento Farmacológico da Dor Neuropática no Adulto e Idoso. Direção-Geral de Saúde. 2017;
87. Urits I, Peck J, Orhurhu MS, Wolf J, Orhurh V, Kaye AD, *et al*. Off-label Antidepressant Use for Treatment and Management of Chronic Pain: Evolving Understanding and Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(9): p. 1–10.
88. Ramzy EA. Comparative Efficacy of Newer Antidepressants in Combination with Pregabalin for Fibromyalgia Syndrome: A Controlled, Randomized Study. *Pain Practice: Off J World Inst Pain*. 2017;17(1): p. 32-40.

89. Strauss LD, Weizenbaum E, Loder EW, Rizzoli PB. Amitriptyline Dose and Treatment Outcomes in Specialty Headache Practice: A Retrospective Cohort Study. *Headache*. 2016;56(10): p. 1626–1634.
90. Burch R. Antidepressants for Preventive Treatment of Migraine. *Curr Treatment Options Neurol*. 2019;21(4): p. 1–12.
91. Monteiro JMP, Ribeiro CAF, Luzeiro IM dos S, Machado MG de ASF, Esperança PMFL. Recomendações terapêuticas para cefaleias. *Sinapse*. 2009;9(2): p. 17-24.
92. Cassioli E, Sensi C, Mannucci E, Ricca V, Rotella F. Pharmacological treatment of acute-phase anorexia nervosa: Evidence from randomized controlled trials. *J Psychopharmacol*. 2020;34(8): p. 864–873.
93. Fazeli PK, Calder GL, Miller KK, Misra M, Lawson EA, Meenaghan E, *et al*. Psychotropic Medication Use in Anorexia Nervosa between 1997 and 2009. *Int J Eat Disord*. 2012;45(8): p. 970–6.
94. Sysko R, Sha N, Wang Y, Duan N, Walsh BT. Early response to antidepressant treatment in bulimia nervosa. *Psychol Med*. 2010;40(6): p. 999–1005.
95. Tai TT, Tai BT, Chang Y-J, Huang K-H. Experience Of Medical Treatment With Desmopressin And Imipramine In Children With Severe Primary Nocturnal Enuresis In Taiwan. *Dovepress Res Reports Urol*. 2019;11: p. 283–289.
96. Hascicek AM, Kilinc MF, Yildiz Y, Yucetur CN, Doluoglu OG. A new checklist method enhances treatment compliance and response of behavioural therapy for primary monosymptomatic nocturnal enuresis: a prospective randomised controlled trial. *World J Urol*. 2019;37(6): p. 1181–1187.
97. NICE. Nocturnal enuresis: The management of bedwetting in children and young people [Internet]. 2010. [Acedido a 23 de julho de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg111/evidence/cg111-nocturnal-enuresis-the-management-of-bedwetting-in-children-and-young-people-full-guideline3>
98. Zadeh MA, Moslemi MK, Zadeh GK. Comparison between imipramine and imipramine combined with pseudoephedrine in 5-12-year-old children with uncomplicated enuresis: A double-blind clinical trial. *J Pediatr Urol*. 2010;7(1): p. 30–33.
99. Wróbel A, Serefko A, Woźniak A, Kociszewski J, Szopa A, Wiśniewski R, *et al*. Duloxetine reverses the symptoms of overactive bladder co-existing with depression via the central pathways. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2020 [Acedido a 23 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172842>
100. Schröder A, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, *et al*. Orientações sobre incontinência urinária [Internet]. *Associação Portuguesa de Urologia*. [Acedido a 29 de agosto de 2020]. Disponível em: apurologia.pt

101. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso Nacional sobre Menopausa. 2017. p. 83-90.
102. Thurston RC, Khoudary SR El, Tepper PG, Jackson EA, Joffe H, Chen H-Y, *et al.* Trajectories of Vasomotor Symptoms and Carotid Intima Media Thickness in the Study of Women's Health Across the Nation. *J Am Heart Assoc.* 2016;47(1): p. 12–17.
103. Rossmanith WG, Ruebberdt W. What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecological Endocrinology.* 2009;25(5): p. 303–314.
104. Caan B, LaCroix AZ, Joffe H, Guthrie KA, Larson JC, Carpenter JS, *et al.* Effects of Estrogen or Venlafaxine on Menopause Related Quality of Life in Healthy Postmenopausal Women with Hot Flashes: A Placebo-Controlled Randomized Trial. *Menopause.* 2015;22(6): p. 607–615.
105. Circular Informativa nº 01/ 2011. Menopausa - Conceitos e Estratégias. Comissão Regional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente da Região Norte 2011.
106. Circular Normativa nº 26/DSPPS. Programa-tipo de actuação em cessação tabágica. Direção-Geral de Saúde 2007.
107. Antunes JL. A Nova Medicina. 1ª edição. Lisboa: Fundação Francisco Manuel dos Santos; 2012. p. 35–48.
108. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders. 4ª edição. Washington, DC: Publisher.1994.
109. Figueiredo IV, Castel-Branco M, Fernandez-Llimós F, Caramona M. O Farmacêutico clínico - A evidência da sua intervenção. *Bol do Cent Informação do Medicam.* Revista da Ordem dos Farmacêuticos nº111. 2014. p. 81–84.
110. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 2001.
111. Vannieuwenhuysen C, Slegers P, Neyt M, Hulstaert F, Stordeur S, Cleemput I *et al.* Pistes pour mieux encadrer l'usage 'off-label' des médicaments. *Health Services Research (HSR).* Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2015.
112. Turgeon M, Guénette L, Gaudet M, Tremblay E. Portrait de l'usage des antidépresseurs chez les adultes assurés par le regime public d'assurance médicaments du Québec. *Conseil du médicament.* 2011. p. 41

113. Royal Pharmaceutical Society. No health without mental health: How can pharmacy support people with mental health problems? England: *Royal Pharmaceutical Society of Great Britain*. 2018. p. 8-18.
114. Boozalis E, Khanna R, Zampella JG, Kwatra SG. Tricyclic antidepressants for the treatment of chronic pruritus. *J Dermatol Treat* [Internet]. 2019;13: p. 1–3 [Acedido a 23 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1623369>
115. Eskeland S, Tanum L, Halvorsen JA. Delayed pressure urticaria treated with the selective serotoninreuptake inhibitor escitalopram. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(5): p. 526–528.
116. Geoffroy-Plasqui M, Raineri F, Arnould P, Hebbrecht G. La prescription hors autorisation de mise sur le marché en médecine générale. *La Rev Française Médecine Générale*. 2012;23(100): p. 44–45.

9. Anexos

Anexo 1

Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 30 de agosto de 2006. Ministério da Saúde.

Artigo 15.º

Requerimento

1 - A autorização é concedida a requerimento do interessado, dirigido ao presidente do órgão máximo do INFARMED, do qual conste:

- a) Nome ou firma e domicílio ou sede, num Estado membro, do requerente e, eventualmente, do fabricante;
- b) Número de identificação atribuído pelo Registo Nacional de Pessoas Colectivas ou número fiscal de contribuinte, excepto se o requerente tiver a sua sede, domicílio ou estabelecimento principal noutra Estado membro;
- c) Nome proposto para o medicamento;
- d) Número de volumes que constituem o processo.

2 - O requerimento é acompanhado dos seguintes elementos e documentos, em língua portuguesa ou inglesa, ou ambas:

- a) Forma farmacêutica e composição quantitativa e qualitativa de todos os componentes do medicamento, designadamente substâncias activas e excipientes, acompanhada, no caso de existir, da denominação comum, ou, na sua falta, da menção da denominação química;
- b) Indicações terapêuticas, contra-indicações e reacções adversas;
- c) Posologia, modo e via de administração, apresentação e prazo de validade;
- d) Fundamentos que justifiquem a adopção de quaisquer medidas preventivas ou de segurança no que toca ao armazenamento do medicamento, à sua administração aos doentes ou à eliminação dos resíduos, acompanhadas da indicação dos riscos potenciais para o ambiente resultantes do medicamento;
- e) Uma ou mais reproduções do projecto de resumo das características do medicamento, dos acondicionamentos, primário e secundário, e do folheto informativo, com as menções previstas no presente decreto-lei, e, quando pertinente, acompanhados dos resultados das avaliações realizadas em cooperação com grupos-alvo de doentes;
- f) Cópia da autorização de fabrico válida em Portugal e, caso o medicamento não seja fabricado em Portugal, certidão comprovativa da titularidade de autorização de fabrico do medicamento por parte do fabricante, no respectivo país;
- g) Dados relativos ao fabrico do medicamento, incluindo a descrição do método de fabrico;
- h) Descrição dos métodos de controlo utilizados pelo fabricante;

- i) Uma declaração escrita do fabricante do medicamento, comprovativa da verificação pelo mesmo, mediante a realização de auditorias, do cumprimento, por parte do fabricante da substância ativa, dos princípios e das diretrizes de boas práticas de fabrico, nos termos da alínea g) do n.º 1 e do n.º 2 do artigo 59.º, devendo essa declaração incluir a data da última auditoria e referir que o resultado da mesma atesta que o processo de fabrico cumpre os referidos princípios e diretrizes;
- j) Resultado dos ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos;
- k) Resumo do sistema de farmacovigilância, demonstrativo do facto de o requerente dispor dos meios necessários ao cumprimento das tarefas e responsabilidades previstas no capítulo X e de pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância, bem como que mencione os Estados membros onde a mesma pessoa reside e exerce a sua atividade, os respetivos contactos e o local onde se encontra o dossiê principal do sistema de farmacovigilância;
- l) Plano de gestão do risco que descreva o sistema de gestão do risco a aplicar pelo requerente e inclua um resumo do mesmo plano;
- m) Declaração comprovativa de que os ensaios clínicos realizados fora da Comunidade Europeia respeitaram os requisitos éticos exigidos pela legislação relativa aos ensaios clínicos;
- n) Cópia das autorizações de introdução no mercado do medicamento noutros Estados membros, bem como das decisões de recusa da autorização, incluindo a respetiva fundamentação, e um resumo dos dados relativos à segurança, incluindo, se for o caso, os constantes dos relatórios periódicos de segurança e as notificações de suspeitas de reações adversas;
- o) Cópia das autorizações de introdução no mercado do medicamento em países terceiros, bem como das decisões de recusa da autorização, incluindo a respetiva fundamentação, e um resumo dos dados relativos à segurança, incluindo, se for o caso, os constantes dos relatórios periódicos de segurança e as notificações de suspeitas de reações adversas;
- p) Indicação dos Estados membros em que tenha sido apresentado pedido de autorização de introdução no mercado para o medicamento em questão, incluindo cópias dos resumos das características dos medicamentos e dos folhetos informativos aí propostos ou autorizados;
- q) Relatório de avaliação dos riscos ambientais colocados pelo medicamento, acompanhado, sempre que necessário, das medidas propostas para a limitação dos riscos;
- r)
- s) Quando aplicável, cópia de qualquer designação do medicamento como medicamento órfão, nos termos previstos no Regulamento (CE) n.º 141/2000, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 1999, acompanhado de uma cópia do parecer da Agência;
- t) Comprovativo do pagamento da taxa devida;
- u) Outros elementos e informações exigidos no anexo I.

Anexo 2

Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 30 de agosto de 2006. Ministério da Saúde.

Artigo 18.º

Resumo das características do medicamento

1 - Para além de outras exigidas por lei, o resumo das características do medicamento inclui as seguintes informações, pela ordem seguinte:

- a) Nome do medicamento, seguido da dosagem e da forma farmacêutica;
- b) Composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas e em componentes do excipiente cujo conhecimento seja necessário para uma correcta administração do medicamento, de acordo com as respectivas denominações comuns ou químicas;
- c) Informações clínicas:
 - i) Indicações terapêuticas;
 - ii) Posologia e modo de administração para adultos e, quando aplicável, para crianças;
 - iii) Contra-indicações;
 - iv) Advertências e precauções especiais de utilização;
 - v) Interações medicamentosas e outras formas de interacção;
 - vi) Utilização durante a gravidez e o aleitamento;
 - vii) Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas;
 - viii) Efeitos indesejáveis;
 - ix) Sobredosagem, incluindo sintomas, medidas de emergência e antídotos;
- d) Propriedades farmacológicas:
 - i) Propriedades farmacodinâmicas;
 - ii) Propriedades farmacocinéticas;
 - iii) Dados de segurança pré-clínica;
- e) Informações farmacêuticas:
 - i) Lista de excipientes;
 - ii) Incompatibilidades graves;
 - iii) Prazo de validade, antes e, se necessário, após a primeira abertura do acondicionamento primário ou a reconstituição do medicamento;
 - iv) Precauções especiais de conservação;
 - v) Natureza e composição do acondicionamento primário;
 - vi) Precauções especiais para a eliminação dos medicamentos não utilizados ou dos resíduos derivados desses medicamentos, caso existam;
- f) Nome ou firma e domicílio ou sede do titular da autorização;
- g) Número ou números de autorização de introdução no mercado do medicamento;
- h) Data da primeira autorização ou renovação da autorização;
- i) Data da revisão do texto.