



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**Terapêutica Farmacológica na Depressão do Adulto e Equivalentes  
Terapêuticos em Ambiente Hospitalar**

**Cristiana Filipa Mateus Cordeiro**

Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação de:  
Orientador: **Dra. Ana Margarida Grilo Lourenço**  
Co-Orientador: **Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho**

**2014**

## **Terapêutica Farmacológica na Depressão do Adulto e Equivalentes Terapêuticos em Ambiente Hospitalar**

### Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

Faro, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014

© Cristiana Cordeiro

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar 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.

## Agradecimentos

Este trabalho representa um marco importante na minha vida, o termo de um ciclo de formação. O crescimento em termos de conhecimento é partilhado com alguns colegas, no entanto, o crescimento enquanto pessoa é fruto das relações que surgiram ao longo destes anos, das histórias passadas que não voltam mais, das conquistas que dão sabor à vida e das dificuldades que nos tornam mais fortes.

Quero por isso manifestar o meu agradecimento a todos os que de alguma forma deram o seu contributo ao longo desta caminhada.

À Dra. Ana Margarida Grilo Lourenço, orientadora desta tese, quero expressar o meu sincero agradecimento pela sabedoria, rigor científico, disponibilidade e empenho na supervisão deste trabalho.

À Professora Doutora Isabel Ramalinho pela orientação e disponibilidade, opiniões e críticas, pelo entusiasmo e incentivo, e pelo empenho na supervisão deste trabalho.

À Dra. Paula Campos, chefe dos Serviços Farmacêuticos do CHBA, agradeço o exemplo que dá enquanto Farmacêutica Hospitalar.

Aos meus amigos, quero agradecer o estímulo e encorajamento contínuo e compreensão ao longo destes anos.

Por fim, expresso um agradecimento especial a toda a minha família, em particular à minha prima Catarina, aos meus tios, Patrick e Helena Castaldo, ao meu irmão, à minha mãe e ao meu pai, pelo apoio, amizade e amor que me oferecem a cada dia, pois sem eles nada disto teria sido possível.

Obrigada a todos!

## Resumo

A depressão é uma doença com elevada prevalência nos países ocidentais, estimando-se que cerca de 60 milhões de pessoas/ano são diagnosticadas com perturbação depressiva *major*. A perturbação depressiva é caracterizada pela alteração negativa do humor, tristeza e astenia, aspetos que fazem da depressão uma das doenças mais incapacitantes. É uma doença multifatorial que apresenta várias opções de tratamento que podem recorrer à farmacoterapia, à psicoterapia ou à combinação das duas.

O uso de antidepressivos tem aumentado nos últimos anos, não apenas devido ao aumento de diagnósticos mas também devido à eficácia associada a estes medicamentos e ao aparecimento de novos fármacos. A Direção Geral de Saúde (DGS) defende que a melhor estratégia de tratamento da depressão *major* envolve três fases: fase aguda, fase de continuação e fase de manutenção.

No contexto deste trabalho, entende-se substituição terapêutica como a alteração de um medicamento que faz parte da medicação de ambulatório habitual por outro que o hospital tenha disponível e seja equivalente. É um procedimento pouco explorado em Portugal, que pretende disponibilizar ao doente um equivalente terapêutico. Este trabalho faz referência à equivalência terapêutica de antidepressivos, apresentando resultados publicados sobre a possibilidade de equivalência terapêutica.

Pelo facto da substituição terapêutica estar associada ao internamento hospitalar, a reconciliação terapêutica é um tema que surge com necessidade de divulgação. É uma intervenção farmacêutica, em ambiente hospitalar, que tem como objetivo reduzir o número de problemas relacionados com o medicamento, comparando a medicação do doente antes do internamento com prescrição hospitalar. A metodologia usada foi revisão bibliográfica. Conclui-se que existe pouca informação sobre este tema, no entanto foi demonstrada a possibilidade de equivalência terapêutica de antidepressivos. A necessidade de mais estudos, associada à opinião de vários autores que não aprovam a substituição de antidepressivos, apresenta a continuação da terapêutica antidepressiva como o procedimento mais adequado.

**Palavras-chave:** Depressão, Tratamento da Depressão, Antidepressivos, Substituição Terapêutica, Equivalência Terapêutica, Reconciliação Terapêutica.

## Abstract

Depressive disorders have high prevalence in occidental countries and it's estimated that over 60 million people/year are diagnosed with major depression. This disease is characterized by negative mood changes, the presence of sadness and a constant asthenia, which makes depression one of the most disabling disorders. It is a multifactorial disease, presenting several treatment options, which may use pharmacotherapy, psychotherapy or a combination of both. The use of antidepressants has increased in recent years, not only due to the increase in diagnosing of *major* depression disorder, but also due to the effectiveness associated with these medications and the appearance of new drugs. The best pharmacotherapy treatment strategy, according to the Portuguese Directorate-General of Health (DGS) involves three stages: the acute phase, the continuation phase and the maintenance phase.

Interchange Therapeutic consists of replacing a medication that the outpatient is already medicated with, when he/she is submitted to the hospital and the hospital is not supplied with the same drug. It is a procedure that promotes the adequate administration of drugs and more effective management, ensuring patients to access the best available treatment at the hospital. This under-explored intervention in Portugal, intends to find an equivalent medication to the patient. This dissertation addresses the interchange therapeutic on antidepressants, presenting published results on the possibility of therapeutic equivalence between antidepressants. This dissertation was conducted in hospitalization context and therefore, the reconciliation therapy arises as a theme to explore. This is a pharmaceutical intervention in a hospital environment, which aims to prevent or reduce the number of problems with drugs, by comparing the patient medication before the admission with the hospital prescriptions. The used method for this dissertation was literature review. Concluding, there is a lack of information and investigation on this subject, though some antidepressants have their proven equivalents.

**Keywords:** Depression, Depression Treatment, Antidepressants, Interchange Therapeutic, Therapeutic Equivalence, Reconciliation Therapeutics.

## Índice

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Resumo .....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>Abstract .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>1. Introdução Geral - Depressão .....</b>  | <b>14</b> |
| 1.1. Depressão vs. Tristeza .....   | 15        |
| 1.2. Depressão em Números .....   | 15        |
| 1.3. Sinais e Sintomas.....   | 17        |
| 1.4. Causas da Depressão / Fatores de Predisposição.....                            | 18        |
| 1.5. Classificação e Diagnóstico.....   | 24        |
| 1.6. Tratamento.....  | 28        |
| <b>2. Terapêutica Farmacológica .....</b>   | <b>33</b> |
| <b>2.1. Antidepressivos .....</b>   | <b>33</b> |
| 2.1.1. Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs) .....                                  | 34        |
| 2.1.2. Antidepressivos Tricíclicos .....  | 36        |
| 2.1.3. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS).....                 | 37        |
| 2.1.4. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN) ... | 41        |
| 2.1.5. Antidepressivos de Ação Mista.....   | 42        |

|        |  |           |
|--------|--|-----------|
| 2.1.6. | Agonistas dos Recetores de Melatonina.....   | 45        |
| 2.1.7. | Hipericão .....  | 45        |
| 2.2.   | Lítio .....  | 46        |
| 2.3.   | <b>Antidepressivos e casos particulares.....</b>                                   | <b>47</b> |
| 2.3.1. | Antidepressivos na gravidez e na amamentação .....                                 | 47        |
| 2.3.2. | Antidepressivos e Insuficientes Hepáticos .....                                    | 50        |
| 2.3.3. | Antidepressivos e Insuficientes Renais .....                                       | 50        |
| 2.3.4. | Antidepressivos e Antirretrovirais .....   | 55        |
| 2.4.   | <b>Antidepressivos disponíveis no mercado português.....</b>                       | <b>57</b> |
| 2.5.   | <b>Antidepressivos Disponíveis no CHBA.....</b>                                    | <b>59</b> |
| 2.5.1. | Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio.....                                      | 59        |
| 2.5.2. | Antidepressivos disponíveis no CHBA.....   | 61        |
| 3.     | <b>Substituição Terapêutica e Equivalência Terapêutica.....</b>                    | <b>63</b> |
| 3.1.   | <b>Introdução .....</b>  | <b>63</b> |
| 3.1.1. | Equivalentes Terapêuticos - Bases para Estabelecer a Equivalência Terapêutica..... | 64        |
| 3.1.2. | Programa de Substituição Terapêutica.....  | 65        |
| 3.1.3. | Critérios de Qualidade de um Programa de Substituição Terapêutica.....             | 66        |

|             |   |           |
|-------------|---|-----------|
| 3.1.4.      | Algoritmo para a implementação de um programa de substituição terapêutica | 67        |
| 3.1.5.      | Distinção entre Equivalência Terapêutica e Bioequivalência .....          | 68        |
| 3.1.6.      | Reconciliação Terapêutica .....   | 68        |
| <b>3.2.</b> | <b>Objetivo .....</b>   | <b>69</b> |
| 3.3.        | <b>Metodologia.....</b>   | <b>70</b> |
| 3.4.        | <b>Resultados.....</b>  | <b>70</b> |
| 3.5.        | <b>Discussão.....</b>   | <b>76</b> |
| 3.6.        | <b>Conclusão .....</b>  | <b>78</b> |
|             | <b>Bibliografia .....</b>   | <b>79</b> |

## Índice de Quadros

|   |    |
|---|----|
| Quadro 1.1 - Sinais e sintomas da perturbação depressiva .....  | 17 |
| Quadro 1.2 – Principais doenças associadas ao desenvolvimento da depressão .....  | 19 |
| Quadro 1.3 – Principais medicamentos associados ao desenvolvimento de episódios depressivo .....  | 20 |
| Quadro 1.4 – Polimorfismos associados à perturbação depressiva e a outras patologias psiquiátricas .....  | 22 |
| Quadro 1.5 - Fatores de risco associados ao desenvolvimento de um episódio depressivo .....   | 23 |
| Quadro 1.6 – Classificação inicial da depressão .....   | 24 |
| Quadro 1.7 – Comparação da classificação da perturbação depressiva <i>ICD - 10</i> com <i>DSM - IV</i> .....  | 26 |
| Quadro 1.8 - Classificação da perturbação depressiva pelo <i>DSM - V</i> .....  | 27 |
| Quadro 1.9 - Comparação das <i>guidelines</i> internacionais do tratamento da depressão <i>major</i> .....  | 29 |
| Quadro 2.1- Relação dos efeitos adversos dos antidepressivos com o bloqueio dos receptores muscarínicos, histaminérgicos, $\alpha$ – adrenérgicos, serotoninérgicos ..... | 44 |
| Quadro 2.2- Indicações sobre o uso de terapêutica farmacológica antidepressiva durante a gravidez .....   | 48 |
| Quadro 2.3 - Principais indicações sobre o uso de antidepressivos durante a amamentação .....   | 49 |
| Quadro 2.4– Relação entre antidepressivos e o risco da alteração da função renal .....  | 52 |
| Quadro 2.5 - Indicações sobre os principais fármacos utilizados no tratamento da perturbação depressiva para doentes I.H. e I.R. ....                                     | 53 |
| Quadro 2.6 - Ação de alguns antidepressivos sobre o efeito Ritonavir .....  | 55 |
| Quadro 2.7- Efeito da interação antidepressivo – antirretroviral na inibição do CYP e na atividade antidepressiva e antirretroviral.....                                  | 56 |
| Quadro 2.8 – Antidepressivos Disponíveis no Mercado Português.....  | 58 |
| Quadro 2.9 – Serviços e lotação do CHBA .....   | 60 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Quadro 2.10 – Antidepressivos disponíveis no CHBA desde 2007 .....</b>  | <b>62</b> |
| <b>Quadro 3.1 – Antidepressivos com possibilidade de Substituição Terapêutica e respectivo Equivalente Terapêutico .....</b>   | <b>71</b> |
| <b>Quadro 3.2 – Equivalência terapêutica de Antidepressivos .....</b>  | <b>72</b> |
| <b>Quadro 3.3– Equivalência Terapêutica entre os antidepressivos disponíveis no mercado e os antidepressivos do CHBA .....</b> | <b>74</b> |
| <b>Quadro 3.4- Proposta de terapêutica antidepressiva para o CHBA.....</b>   | <b>75</b> |

## Índice de Tabelas

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tabela 2.1 - Parâmetros farmacocinéticos dos ISRS.....</b>                               | <b>40</b> |
| <b>Tabela 2.2 – Grau de inibição das isoenzimas do citocromo P450 pelos ISRS .....</b>      | <b>41</b> |
| <b>Tabela 2.3 – Grau de intensidade das reações adversas de vários antidepressivos.....</b> | <b>43</b> |

## Índice de Figuras

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Figura 1.1 - Comparação entre a disponibilidade de neurotransmissores na fenda sináptica numa situação normal e num caso de depressão .....</b> | <b>18</b> |
| <b>Figura 1.2 – Evolução do estado depressivo ao longo do tratamento .....</b>   | <b>31</b> |
| <b>Figura 2.1 - Fórmula estrutural dos IMAOs .....</b>   | <b>35</b> |
| <b>Figura 2.2 – Mecanismo de ação dos IMAOs .....</b>  | <b>35</b> |
| <b>Figura 2.3 - Fórmula estrutural dos antidepressivos tricíclicos .....</b>   | <b>36</b> |
| <b>Figura 2.4 - Fórmula estrutural dos ISRS .....</b>  | <b>38</b> |
| <b>Figura 2.5 – Mecanismo de ação dos ISRS .....</b>   | <b>39</b> |
| <b>Figura 2.6 - Fórmula estrutural de ISRSN .....</b>  | <b>41</b> |
| <b>Figura 2.7 - Fórmula estrutural dos antidepressivos de ação mista .....</b>   | <b>42</b> |
| <b>Figura 2.8 - Fórmula estrutural da agomelatina .....</b>  | <b>45</b> |
| <b>Figura 2.9 – Fórmula matemática <i>Cockcroft &amp; Gault</i> .....</b>  | <b>51</b> |
| <b>Figura 3.1- Algoritmo para a implementação de um programa de substituição terapêutica.....</b>  | <b>67</b> |

## Lista de Abreviaturas

ADT – Antidepressivo Tricíclico

AINEs – Anti-inflamatórios não Esteroides

APA – American Psychiatric Association (Associação Americana de Psiquiatria)

BAP – British Association for Psychopharmacology

CANMAT – Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHA – Centro Hospitalar do Algarve

CHBA – Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio

Cl - Clearance

DGS – Direção Geral de Saúde

DSM – IV TR – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition – Text Review (Manual de Estatística e Diagnóstico de Doenças Mentais, 4ª Edição – Texto Revisto)

DSM – V - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition

FDA – Food and Drug Administration

FHNM – Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento

IBP – Inibidores das Bombas de Protões

I.H. – Insuficiente Hepático

I.R. – Insuficiente Renal

ICD 10 – International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> Edition (10ª edição da Classificação Internacional de Doenças)

IMAO – Inibidor da monoaminoxidase

ISRS – Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina

ISRSN – Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

MT – Margem Terapêutica

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – Planificação de Atividades

PST – Programa de Substituição Terapêutica

SFH – Serviços Farmacêuticos Hospitalares

SNS – Sistema Nervoso Central

TC – Terapia Comportamental

TCC – Terapia Cognitivo-Comportamental

TEC – Terapia Electroconvulsiva

TIP – Terapia Interpessoal

UCSP – Unidade de Cuidados de Saúde Primários

UIDA – Unidade de Internamento de Doentes Agudos

5 – HT - Serotonina

## 1. Introdução Geral - Depressão

As doenças neuropsiquiátricas constituem umas das principais causas de incapacidade para atividade produtiva assim como de morbidade e morte prematura em todo o mundo. A depressão surge entre as principais causas de incapacidade de adaptação à rotina diária. (1;2)

Referida como um dos principais problemas de saúde do século XXI, a perturbação depressiva afeta cerca de 350 milhões de pessoas em todo o mundo. (3)

A depressão é uma doença que reflete uma alteração na forma de sentir da pessoa, no humor e não tem uma causa única. Pode surgir em qualquer fase da vida, no entanto, o mais comum é ter início no período entre o final da adolescência e o início da idade adulta, com elevada possibilidade de surgir na fase final da vida. A etiologia da doença é complexa, apresentando uma variedade de fatores que podem desencadear este distúrbio do humor. (2;4)

Apesar do estigma que existe em relação às patologias psiquiátricas, a prevalência deste tipo de perturbações psicológicas e a possibilidade de tratamento alterou a visão que havia sobre a saúde mental. A elevada prevalência da depressão e gravidade que apresenta, contribuíram para que a Direção Geral de Saúde (DGS) incluísse a saúde mental nos programas de saúde prioritários a desenvolver. (5)

A prevalência da depressão, associada ao elevado consumo de antidepressivos [7,5 milhões de antidepressivos em 2012 (6)], aponta para que a probabilidade de um doente internado incluir antidepressivos na medicação de ambulatório habitual seja elevada.

Perante este cenário, e uma vez que o Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio (CHBA) não dispõe de toda a medicação disponível no mercado, surgiu a necessidade de avaliar a possibilidade de equivalência terapêutica entre antidepressivos, de forma a promover a continuação do tratamento com a terapêutica disponível no hospital. Do mesmo modo, e uma vez que esta questão surge no âmbito do internamento hospitalar, a reconciliação terapêutica é uma prática que deve estar presente, contribuindo para a gestão efetiva da terapêutica farmacológica. O Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio é o hospital de referência para este trabalho.

### 1.1. Depressão vs. Tristeza

A depressão é um problema de saúde mental e deve ser distinguido das alterações afetivas habituais, que são respostas emocionais de curta duração a situações do dia-a-dia. (3;7)

A tristeza é um sintoma característico da depressão, no entanto não implica um estado depressivo. Os sentimentos de tristeza e alegria estão na base afetiva de uma vida psíquica normal. A tristeza é uma resposta universal às situações de perda, derrota, desapontamento e outras adversidades, e por isso considerada como um processo de adaptação normal, que acaba por passar ao fim de algum tempo. No entanto, a tristeza pode estruturar-se na personalidade e perdurar, organizando um quadro clínico de depressão. (3;7;8;9)

O sentimento de tristeza é apresentado como uma manifestação exterior de uma emoção desagradável, e distingue-se do humor que é um estado de ânimo interno mantido. Apesar de a tristeza ser uma característica da depressão, perante a condição clínica falamos em humor deprimido, que se caracteriza por sentimentos de tristeza profunda, desânimo e angústia, e por uma redução acentuada de energia. É um distúrbio que retira a sensação de prazer (anedonia) no desempenho de várias atividades estimulantes para o indivíduo até então. (7;9)

O estado depressivo é definido em função de vários sinais e sintomas que se apresentam em simultâneo e durante um certo período de tempo, distinguindo-se de um sentimento de tristeza que passa ao fim de algum tempo. Apesar de a tristeza estar associada a alguma inibição, há certos interesses que são preservados, contrastando com a perda de vontade de viver que muitas vezes se faz sentir em episódios depressivos, que numa situação extrema levam ao suicídio. (3;9)

### 1.2. Depressão em Números

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 350 milhões de pessoas no mundo sofrem de depressão e a previsão é de que este valor aumente. (3)

A prevalência da depressão a nível mundial é variável, facto justificável não só pelos critérios de diagnóstico utilizados não serem sempre os mesmos, mas também pela influência das desigualdades sociais e de saúde em cada país. Dados recentes sobre a saúde mental apresentam Portugal como o país da Europa com maior taxa de Depressão. Dos oito países que integraram o estudo, Portugal apresentou o resultado mais elevado de prevalência de

perturbações depressivas (7,9%), sendo o segundo país a nível mundial, depois dos EUA com uma taxa de 9,6%. (1; 10)

Em 2001, a Direção Geral de Saúde (DGS) realizou o 3º Censo Psiquiátrico, no qual foram incluídos dados de consultas, episódios de urgência e internamento, em hospitais públicos e privados, verificando-se que a depressão é a segunda patologia psiquiátrica mais frequente com 14,9% (15) dos doentes. Recentemente, foi realizado o primeiro Estudo Epidemiológico Nacional sobre a Saúde Mental (2013) que revelou que a depressão mantém o segundo lugar das perturbações psiquiátricas, com uma taxa de prevalência anual de 7,9%. O mesmo estudo diz-nos que do total de doentes inscritos nas unidades de cuidados de saúde primários (UCSP), a perturbação depressiva afeta cerca de 50% dos utentes, em território continental. No entanto, o Algarve surge com a menor taxa de doentes depressivos (menos de 2%). (1;15)

Avaliando a probabilidade de um indivíduo sofrer de um episódio depressivo, a Associação Mundial de Psiquiatria refere que existe 20% de probabilidade, valor mais elevado do que o apresentado pela Associação Europeia de depressão que diz que um cidadão europeu tem 11% de probabilidade de sofrer de um episódio depressivo. Estes números sugerem que as diferenças culturais e os fatores de risco influenciam a expressão da depressão. (4; 12; 13; 14)

Os países ocidentais estão associados a uma elevada prevalência da depressão, estimando-se que cerca de 60 milhões de pessoas/ano são diagnosticadas com depressão *major*. A perturbação depressiva é um problema de saúde mental mais predominante na idade ativa, afetando 5 – 10% dos adolescentes e 10 – 15% dos adultos, no entanto, a incidência da depressão é diferente no homem e na mulher. A taxa de depressão é o dobro no sexo feminino. Um estudo da OMS revelou ainda que a depressão atinge cerca de 7% da população com mais de 60 anos. (10; 14; 15; 16)

Relativamente ao consumo de antidepressivos, o valor tem vindo a aumentar de ano para ano, e 2012 registou 7,5 milhões de embalagens vendidas. Este valor está associado a um aumento de 7,6% comparativamente ao consumo de antidepressivos em 2011. (17)

Estudos recentes apresentam um aumento da ordem dos 1,9% do consumo de antidepressivos e estabilizadores do humor, durante o primeiro semestre de 2013, comparativamente ao mesmo período do ano anterior. Foram vendidas em média 21 mil embalagens deste tipo de medicamentos por dia. (18)

As perturbações psiquiátricas constituem um problema de saúde pública com custos diretos e indiretos decorrentes das despesas assistenciais e da diminuição da produtividade que

tem um grande impacto económico nos orçamentos públicos, podendo atingir 20% de todos os custos de saúde. Este valor associado ao aumento consecutivo do consumo de medicação psiquiátrica fez com que a saúde mental fosse incluída nos programas da DGS, do Plano Nacional de Saúde 2012 – 2016. (1; 19; 20)

### 1.3. Sinais e Sintomas

A Perturbação depressiva é uma condição clínica que apresenta uma sintomatologia multivariada o que dificulta o diagnóstico. A gravidade, a frequência e a duração dos sintomas é variável e é dependente da vivência de cada um. (3; 4; 8; 21)

O quadro 1.1 resume os sinais e sintomas associados à depressão, que constituem os critérios de diagnóstico da patologia. (8; 10; 16; 18; 22; 23 )

#### **Quadro 1.1 - Sinais e sintomas da perturbação depressiva (8; 10; 16; 18; 22; 23)**

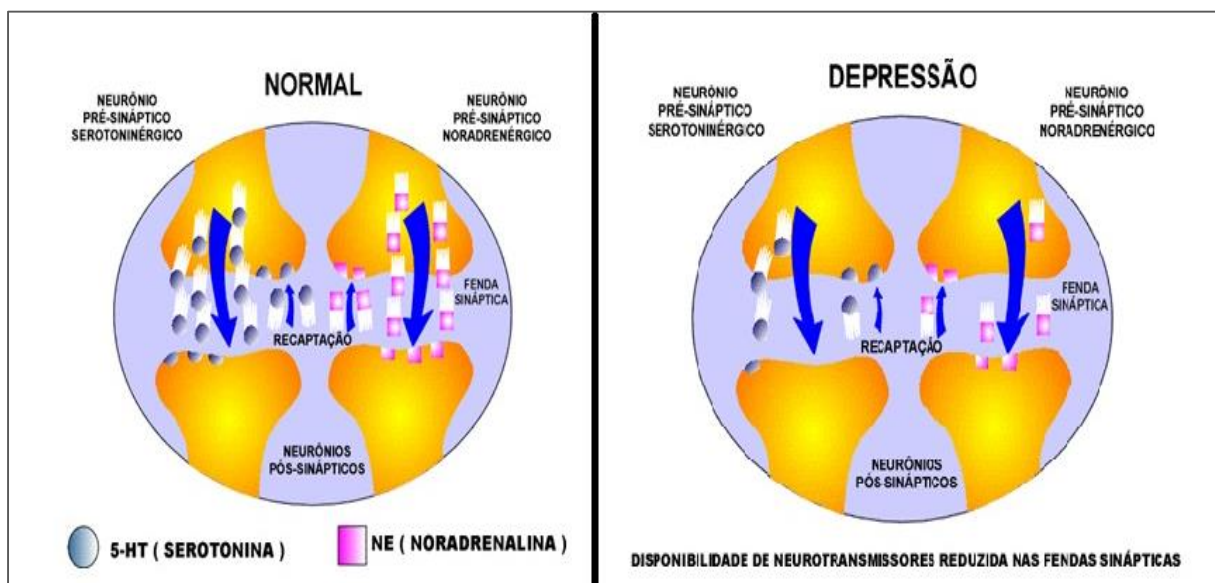
##### **Sinais e Sintomas da Perturbação Depressiva**

1. Humor depressivo ou irritabilidade nas crianças e adolescentes
2. Perda de prazer ou interesse nas atividades diárias (anedonia)
3. Perda ou ganho de peso significativo
4. Alteração do sono - insónia ou hipersónia
5. Agitação ou atraso psicomotor
6. Fadiga ou perda de energia (astenia)
7. Sentimentos de culpa ou de desvalorização
8. Dificuldade de concentração ou do pensamento
9. Pensamentos recorrentes acerca da morte ou do suicídio, ou tentativas de suicídio

#### 1.4. Causas da Depressão / Fatores de Predisposição

A depressão deve ser entendida como um distúrbio que pode traduzir múltiplas etiologias, uma vez que é causada pela combinação de diversos fatores – biológicos, genéticos, ambientais e psicossociais. É uma doença psiquiátrica caracterizada por alterações no Sistema Nervoso Central (SNC), nomeadamente ao nível dos neurotransmissores e da disponibilidade/afinidade dos recetores ao nível da fenda sináptica. (21; 23)

A figura 1.1 mostra que na depressão há uma redução da disponibilidade de neurotransmissores na fenda sináptica. (24)



**Figura 1.1- Comparação entre a disponibilidade de neurotransmissores na fenda sináptica numa situação normal e num caso de depressão.** No estado depressivo a disponibilidade dos neurotransmissores (serotonina e noradrenalina) está mais reduzida comparativamente ao estado não depressivo. (24)

Os fatores biológicos incluem o desequilíbrio das monoaminas (serotonina, noradrenalina) e a possibilidade da depressão ser consequência de outra patologia ou de alguma terapêutica farmacológica. (16; 21; 23)

O quadro 1.2 e 1.3 enunciam as doenças associadas à depressão e medicamentos que podem estar na sua origem.

**Quadro 1.2 – Principais doenças associadas ao desenvolvimento da depressão (7; 16)**

---

---

**Doenças Associadas à Depressão**

---

---

**Doenças Infeciosas:** Tuberculose;

SIDA;

Hepatite;

Mononucleose Infeciosa

**Doenças Endócrinas:** Hipotireoidismo;

Hiperparatireoidismo;

Síndrome de Cushing;

Síndrome de Addison

**Neoplasias:** Leucemia;

Carcinoma do Pâncreas

Carcinoma do Pulmão

**Doenças Neurológicas:** Doenças cerebrovasculares;

Tumor cerebral

Esclerose múltipla;

Doença de Parkinson

**Doenças Cardiovasculares:** Enfarte do miocárdio

**Outras Patologias:** Fibromialgia

Doença de Sjögren

Anemia

Diabetes

---

---

**Quadro 1.3 – Principais medicamentos associados ao desenvolvimento de episódios depressivo. (5; 16)****Fármacos associados ao desenvolvimento de Depressão**

Clonidina  
β-Bloqueadores  
Digoxina  
Estatinas  
Bromocriptina  
Cloroquina  
Indometacina  
Mefloquina  
Reserpina  
Estrogénios  
Corticosteróides  
Antipsicóticos

Alguns tipos de depressão prevalecem nalgumas famílias, o que sugere a existência de fatores genéticos como fatores de predisposição para a doença, no entanto, a depressão pode manifestar-se em qualquer pessoa. A predisposição genética continua a ser estudada e há referência de que a depressão resulta da combinação de genes, do meio envolvente e outros fatores, como por exemplo, um episódio marcado por emoções fortes. (8)

São vários os estudos que pretendem encontrar um gene relacionado com a predisposição genética para a síndrome depressiva, no entanto, apesar de existirem alguns genes identificados, não há nada estabelecido. Um estudo realizado numa população polaca apresenta o gene *NR3C1*, e relaciona polimorfismos deste gene com a depressão *major* recorrente. O gene *CACNA1C* está relacionado com a doença bipolar, no entanto parece estar associado ao risco de depressão *major* recorrente. Outros estudos sugerem que anomalias no cromossoma 2 e 10 estão relacionados com depressão. Um estudo realizado por cientistas americanos, num grupo de doentes europeus com diagnóstico prévio de uma perturbação psiquiátrica (autismo,

hiperatividade, doença bipolar, esquizofrenia, depressão), apresentou em comum alterações nos cromossomas 2 e 10. Este estudo não é conclusivo, no entanto pode servir como orientação para os próximos estudos. Foi ainda detetado um locus de risco para a perturbação depressiva, situado no cromossoma 3p21.1. (25; 26; 27)

O quadro 1.4 apresenta alguns polimorfismos identificados que estão associados à síndrome depressiva. (28)

**Quadro 1.4 – Polimorfismos associados à perturbação depressiva e a outras patologias psiquiátricas.** (27; 28)

| <b>Gene/Polimorfismo ou Cromossoma/Locus</b> | <b>Patologia Psiquiátrica Associada</b>                        |
|--|--|
| CREB1  | Patologia Depressiva major                                     |
| SLC6A4                                       | Patologia Depressiva major                                     |
| HTR2C, HTR1D, HTR1B, TPH1                    | Depressão e Ansiedade  |
| ABCA 13                                      | Esquizofrenia, depressão bipolar, perturbação depressiva major |
| CACNA 1C SNPs rs2370419 e rs 2470411         | Perturbações de humor, apenas em mulheres                      |
| MTHFR C677T                                  | Depressão durante a Gravidez                                   |
| NPAS3  | Esquizofrenia, depressão bipolar, perturbação depressiva major |
| 2q24-31, 16p12-q12                           | Fenótipo de psicose  |
| CTLA-4 SNP rs 231779                         | Esquizofrenia, depressão bipolar, perturbação depressiva major |
| BDNF val66met                                | Perturbação depressiva major recorrente                        |
| MYT1L SNPs rs3748989, rs1617213 e rs6759709  | Perturbação depressiva major                                   |
| NR3C1  | Perturbação depressiva major                                   |
| CNAC1C                                       | Esquizofrenia, depressão bipolar, perturbação depressiva major |

Não há nenhum gene identificado que possa ser responsável pela vulnerabilidade à depressão, por isso permanece a necessidade da realização de mais estudos. Apesar da herança genética ser considerada um fator importante, os fatores ambientais parecem ter elevada influência no resultado das interações genéticas.

Alguns autores referem outro tipo de fatores de risco para a depressão, nomeadamente os fatores demográficos. No quadro 1.5 sistematizam-se os diversos fatores de risco da depressão. (10;16; 22; 23)

**Quadro 1.5 - Fatores de risco associados ao desenvolvimento de um episódio depressivo (10; 7)**

---

---

**Fatores de Risco para a Perturbação Depressiva**

---

---

- Género feminino
  - Mulheres Casadas
  - Homens vivendo sozinhos
  - Idade: 20 – 40 anos
  - Perdas parentais antes da adolescência
  - História familiar de Depressão
  - Puerpério
  - Pouco suporte social
  - Acontecimentos vitais negativos
  - Residência em área urbana
  - Doenças Crónicas
- 
-

### 1.5. Classificação e Diagnóstico

A classificação da depressão é um aspeto que gera discordância. Da história das tentativas de classificação da depressão salientam-se as que se basearam na dicotomia “endógeno-reativa”, na sintomatologia e na evolução do episódio depressivo (quadro 1.6). Vários autores (Lange, Gillespie, Van Praag) seguiram este modelo de classificação, partindo do pressuposto que certas depressões estavam associadas a uma etiologia biológica, enquanto noutras, os fatores relacionados com a vivência e o carácter da pessoa desempenham um papel fundamental. (7; 29)

O quadro 1.6 apresenta uma das possibilidades de classificação da depressão. (7; 29)

**Quadro 1.6 – Classificação inicial da depressão: (7; 29)**

---

---

#### Tipos de Classificação da Depressão

---

---

##### Classificação Etiológica

- Depressão Endógena: etiologia biológica e ausência de fatores desencadeantes
- Depressão Reativa: está associada a episódios exteriores

---

---

##### Classificação com base na sintomatologia

- Depressão Melancólica
- Depressão Psicótica
- Depressão Não Melancólica: - Episódio Depressivo Leve  
- Depressão Atípica  
- Distímia

---

---

##### Classificação baseada na evolução da doença

- Perturbação Unipolar e Bipolar
  - Perturbação Afetiva Sazonal
  - Depressão Curta Recorrente
- 
-

São vários os sistemas classificativos disponíveis, no entanto, as classificações mais utilizadas são a *International Classification of diseases 10th edition (ICD 10)*, proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*, editada recentemente pela Associação de Psiquiatria Americana (APA). A edição anterior da APA, *DSM – IV TR*, foi durante muito tempo a “bíblia da psiquiatria” e apresentava uma classificação próxima da classificação *ICD 10*, contrariamente ao que se verifica com a *DSM – V*. Estas publicações, que são frequentemente atualizadas, constituem um complemento útil para estabelecer o diagnóstico. (21; 22; 29; 30; 31; 32)

As ciências médicas são responsáveis pela avaliação e pelo diagnóstico do doente, pelo que este trabalho não pretende aprofundar os critérios que orientam e definem o diagnóstico da perturbação depressiva.

Os critérios que estão na base de um diagnóstico seguro e preciso desta condição clínica estão presentes no manual da APA refere que pelo menos cinco dos sintomas do quadro 1.1 devem estar presentes, durante um período mínimo de 15 dias. (22;23) Uma característica essencial para o diagnóstico da perturbação depressiva é a ausência de episódios maníacos. Perante a existência de um episódio maníaco, ou alternância entre mania e depressão, o diagnóstico é alterado para perturbação bipolar. (21; 33)

O manual psiquiátrico editado recentemente (*DSM V* - Maio de 2013) apresenta várias alterações. Salientam-se a eliminação ou agrupamento de condições clínicas, a inclusão de novas denominações de doenças e a alteração de alguns critérios para diagnóstico. (29; 32; 33;34; 35)

Os quadros que se seguem (quadro 1.7 e 1.8) permitem comparar as diferentes classificações *ICD - 10*, *DSM - IV* e *DSM – V*. (34; 35)

**Quadro 1.7 – Comparação entre a classificação da perturbação depressiva ICD - 10 com DSM – IV (34; 35)**

| <b>Classificação da Perturbação Depressiva</b>  |  |
|---|--|
| <i>ICD - 10</i>   | <i>DSM - IV</i>  |
| <b>Episódio Depressivo</b>  | <b>Episódio Depressivo <i>major</i></b>  |
| Leve<br>Moderado<br>Grave s/ sintomas psicóticos<br>Grave c/ sintomas psicóticos  | Leve<br>Moderado<br>Grave s/ sintomas psicóticos<br>Grave c/ sintomas psicóticos |
| <b>Outros Episódios Depressivos</b>   |  |
| Depressão Atípica<br>Perturbação Depressiva Recorrente<br>Leve<br>Moderado<br>Grave s/ sintomas psicóticos<br>Grave c/ sintomas psicóticos<br>Em Remissão | Perturbação Depressiva <i>major</i><br>Recorrente                                |
| <b>Perturbações do Humor Persistentes</b>   | <b>Perturbação Distímica</b>   |
| Ciclotimia<br>Distimia<br>Outras Perturbações do Humor<br>Depressão Curta Recorrente  | Perturbação Depressiva não Específica<br>Depressão Curta Recorrente              |

**Quadro 1.8 - Classificação da perturbação depressiva pelo DSM – V (36; 37)**

| <b>Classificação da Perturbação Depressiva (DSM - V)</b> |
|--|
| Perturbação Disruptiva de Desregulação do Humor          |
| Perturbação Depressiva <i>Major</i> : Episódio isolado   |
| Perturbação Depressiva <i>Major</i> : Crónico            |
| Perturbação Depressiva Persistente (Distimia)            |
| Perturbação Disfórica Pré-menstrual                      |
| Substância / Medicamento indutor da Depressão            |
| Perturbação Depressiva secundária a uma patologia        |
| Outro: Perturbação Depressiva Específica                 |
| Perturbação Depressiva Inespecífica                      |

## 1.6. Tratamento

A depressão é uma perturbação com características heterogêneas e o tratamento deve ser adequado à condição do doente, pelo que deve abranger os fatores relacionados com a sua origem – fatores biológicos, psicológicos e sociais. (33; 38)

Após diagnóstico e avaliação da gravidade do episódio depressivo, o médico é responsável por estabelecer o tratamento mais adequado. A eficácia do tratamento é muitas vezes associada à utilização de várias formas de terapias (psicoterapia, socioterapia, terapia farmacológica) em simultâneo ou de forma sequencial. A eletroconvulsivoterapia e a fototerapia são outras formas de tratamento normalmente utilizadas em doentes que apresentam resistência ao tratamento farmacológico – doentes *drug-resistant*. (16; 39; 40)

Considerando a diversidade de tratamentos e a complexidade da doença, da mesma forma que existem orientações para estabelecer o diagnóstico, também existem recomendações internacionais que orientam a prática clínica dos médicos.

As *guidelines* americanas são consideradas a primeira referência para o tratamento da depressão, no entanto, existem outras publicações igualmente válidas. A perturbação depressiva *major* é a forma mais frequente, e por isso mais explorada, pelo que muitos dos dados encontrados são direcionados especificamente para este tipo de perturbação. No entanto, qualquer forma de perturbação depressiva beneficia da mesma base de tratamento – antidepressivos e psicoterapia. Algumas situações requerem o uso de anticonvulsivantes ou antipsicóticos.

O quadro 1.9 compara as várias recomendações para o tratamento do transtorno depressivo *major* existentes na América, Canadá e Inglaterra. (39: 41; 42)

**Quadro 1.9 - Comparação das *guidelines* internacionais do tratamento da depressão *major* (22; 42)**

| <b>Episódio Depressivo</b>                  | <b>NICE</b>   | <b>CANMAT</b>   | <b>APA</b>  | <b>BAP</b>   |
|---|---|---|---|--|
| <b>Leve</b>                                 | Guia de auto-ajuda (TC); psicoterapia   | TCC / TIP ou antidepressivos  | Psicoterapia ± Antidepressivo   | TCC / TC / PA / TIP  |
| <b>Moderado</b>                             | Antidepressivo ± TCC ou TIP   | TCC / TIP ou antidepressivos  | Antidepressivos   | Antidepressivo ou TCC / TC / PA / TIP  |
| <b>Grave</b>                                | Antidepressivos e TCC individual  | Combinação de terapias  | Antidepressivos ± TEC   | Antidepressivo ± TCC / TC / PA   |
| <b>Grave com características psicóticas</b> | TEC/ Antidepressivo + Antipsicótico   | TEC/ Antidepressivo + Antipsicótico   | TEC/ Antidepressivo + Antipsicótico   | TEC/ Antidepressivo + Antipsicótico  |
| <b>Prevenção de Recaída</b>                 | Manter terapêutica antidepressiva, na dose da fase de manutenção, durante pelo menos 2 anos | Manter terapêutica antidepressiva, na dose da fase de manutenção, durante pelo menos 2 anos | Manter terapêutica antidepressiva, numa dose mais baixa; para alguns doentes será um tratamento crónico | Manter terapêutica antidepressiva, numa dose mais baixa, durante 6 – 9 meses e durante 2 anos nos doentes com maior risco de recaída |

<sup>A</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence (**NICE**), Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (**CANMAT**), American Psychiatric Association (**APA**) e British Association for Psychopharmacology (**BAP**)

**Abreviaturas** – **TC**: Terapia comportamental; **TCC**: Terapia cognitivo-comportamental; **TEC**: terapia electroconvulsiva; **TIP**: Terapia interpessoal; **PA**: Planificação de atividades.

As orientações internacionais, pelas diferenças que apresentam, não devem ser consideradas como um tratamento *standard*, mas sim como um “guia de tratamento” contribuindo para a melhor opção terapêutica. (39; 41)

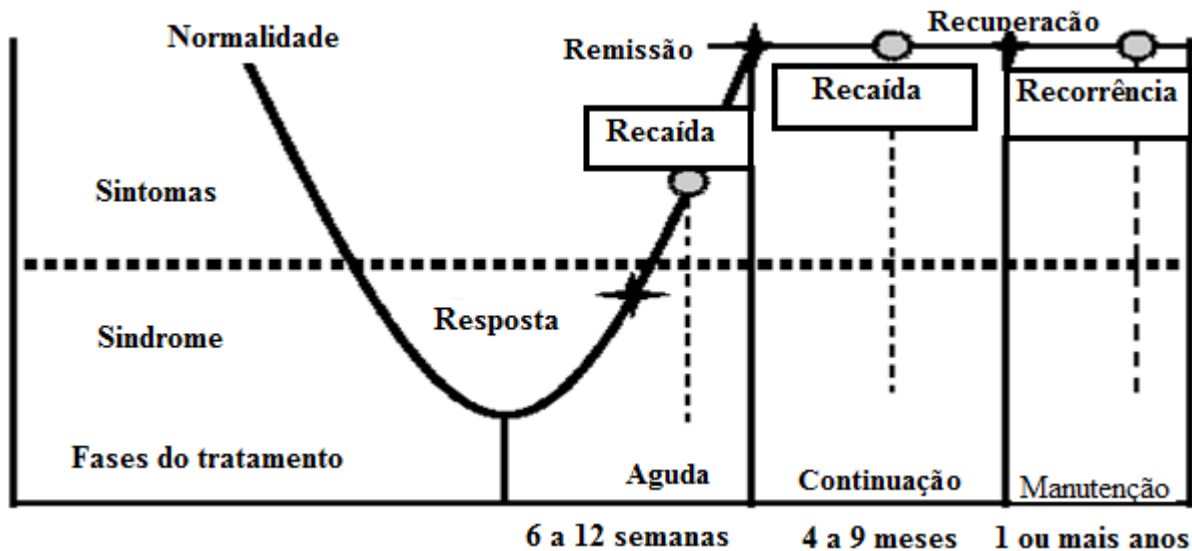
Em Portugal também existem disponíveis normas de orientação terapêutica, que tiveram por base *guidelines* nacionais e internacionais.

Em 2012, o Departamento de Qualidade na Saúde da DGS, em parceria com a Ordem dos Médicos, desenvolveu uma norma para o tratamento da Depressão. A norma nº 034/2012, refere vários aspetos da terapêutica da depressão *major*, apresentando estratégias de tratamento e alguns critérios para prescrição de antidepressivos. (43)

A melhor estratégia de tratamento para os doentes com depressão *major*, apresentada pela DGS envolve 3 fases (42):

- **Fase Aguda** – primeira fase do tratamento, com duração habitual de 6 a 12 semanas. Tem como objetivo reduzir 75% da intensidade dos sintomas e pode incluir vários tipos de terapias (farmacológica, psicológica).
- **Fase de Continuação** – segunda fase do tratamento que tem como objetivo manter o doente assintomático por mais 4 a 9 meses, de forma a prevenir recaídas.
- **Fase de Manutenção** – terceira fase do tratamento, com um período de duração mais prolongado (pelo menos 1 ano). O objetivo passa por prevenir a ocorrência de um novo episódio depressivo (prevenir a recorrência).

A figura 1.2 apresenta um esquema evolutivo do tratamento da depressão, apresentando as diferentes fases: fase aguda, fase de continuação e a fase de manutenção. (44)



**Figura 1.2 – Evolução do estado depressivo ao longo do tratamento.** O tratamento da perturbação depressiva envolve três fases: a fase aguda, corresponde à primeira fase do tratamento que pode durar entre 6 a 12 semanas e pretende reduzir a sintomatologia; a fase de continuação corresponde à fase intermédia do tratamento, que tem o objetivo de evitar recaídas; a fase final, é designada por fase de manutenção já que pretende evitar recorrências, é a fase mais prolongada com a duração de pelo menos 1 ano. (44)

A terapêutica farmacológica pode ser dispensada nos episódios mais leves, no entanto, os episódios moderados e graves, beneficiam do uso de antidepressivos. O recurso aos antidepressivos mostrou-se decisivo para o tratamento da depressão, estudos revelam uma taxa de melhoria dos sintomas de 60 a 70% no prazo de um mês comparativamente a 30% de melhoria do estado depressivo associados ao placebo. Para um tratamento eficaz, é necessário o diagnóstico correto, de forma a adequar o tratamento, mas torna-se fundamental a adesão do doente à terapêutica. De forma a contribuir para a eficácia do tratamento, o médico e o farmacêutico têm um papel fundamental, ao explicar ao doente que os efeitos dos antidepressivos não são imediatos. É importante salientar que os efeitos benéficos do tratamento farmacológico só são visíveis ao fim de 3 – 4 semanas, contrariamente aos efeitos secundários que se fazem sentir desde o início do tratamento (boca seca, palpitações, náuseas, sonolência), mas fazem parte de um processo normal, e apesar disso, é importante manter a terapêutica. (21; 38)

Da mesma forma, é importante alertar que a descontinuação da medicação não pode ser feita de forma abrupta. A fase final do tratamento exige a redução gradual da dose e acompanhamento médico de forma a avaliar a resposta do organismo à alteração, garantindo a estabilidade do doente. (21)

Existe uma grande diversidade de antidepressivos, mas os antidepressivos de segunda geração são considerados tratamento de primeira linha da depressão. A eficácia destes antidepressivos comparativamente aos outros não apresenta diferenças significativas. Estes medicamentos distinguem-se dos antidepressivos clássicos pelo melhor perfil de tolerância e segurança, devido à redução dos efeitos secundários. (45; 46; 47)

Em 2009, os antidepressivos fizeram parte da lista dos 10 grupos farmacoterapêuticos responsáveis por 77% da despesa pública total com medicamentos. Consciente da importância da promoção do uso racional do medicamento, a Ordem dos Farmacêuticos desenvolveu um grupo de trabalho que apresentou uma proposta de Normas de Orientação Terapêutica, de forma a racionalizar mais e melhorar a prescrição de medicamentos. Estas normas são atuais (2011) e têm por base evidências científicas recentes e o conhecimento das relações benefício/risco e custo/efetividade. (48)

No anexo I apresenta-se o fluxograma do protocolo terapêutico definido pela Ordem dos Farmacêuticos para a depressão *major*. Este fluxograma tem por base *guidelines* nacionais e internacionais, no entanto, esta é apenas mais uma abordagem ao tratamento da depressão *major*. Em qualquer situação a avaliação médica é imprescindível e a terapêutica deve ser adaptada a cada indivíduo e à sua resposta individual. (48)

A psicoterapia nem sempre é incluída no tratamento do doente, porém, a relação terapêutica que se estabelece pode, nalguns casos, aliviar o sofrimento. A psicoterapia pode ainda ter o efeito positivo ao dotar o doente de estratégias de atuação perante a doença, minimizando recaídas.

## 2. **Terapêutica Farmacológica**

A terapêutica farmacológica constitui uma das vias de tratamento da perturbação depressiva. A complexidade desta doença, várias vezes referida ao longo deste trabalho, requer uma avaliação cuidada da condição clínica do doente de forma a personalizar o seu tratamento. As opções farmacológicas são muitas, pelo que será feita uma breve referência aos antidepressivos disponíveis em Portugal e a apresentação dos antidepressivos disponíveis no CHBA.

### 2.1. **Antidepressivos**

Os antidepressivos são medicamentos com ação comprovada no tratamento da depressão, contudo, a prática clínica permitiu inclui-los no tratamento de outras patologias, tais como distúrbio de pânico, ansiedade, dor crónica, distúrbios alimentares e défice de atenção. (21; 49)

A década de 50 é caracterizada pela introdução dos antidepressivos que contribuíram para a compreensão da etiologia da doença. A perceção de alguns mecanismos subjacentes à perturbação depressiva permitiu a inclusão da depressão no campo clínico, ou seja, a depressão passou a ser considerada um problema de saúde que exige tratamento. (21; 33; 49; 50)

A depressão foi associada a alterações ao nível dos neurotransmissores e dos respetivos recetores. Deste então, foram vários os fármacos sintetizados e introduzidos na prática clínica. Com várias estruturas químicas e mecanismos de ação diferentes, os antidepressivos partilham entre eles a capacidade de influenciar a concentração de neurotransmissores ao nível da fenda sináptica. A alteração dos recetores pré e pós sinápticos explica o processo envolvido na eficácia do tratamento farmacológico. (21; 50)

A comparação entre antidepressivos é frequente, no entanto, estes são considerados equivalentes pela eficácia similar que apresentam, distinguindo-se essencialmente pelo perfil de tolerância e segurança, entretanto melhorados pela especificidade farmacológica adquirida. Os últimos antidepressivos, pelo facto de apresentarem um início de ação mais rápido, menos efeitos adversos e menor toxicidade em caso de sobredosagem, apresentam uma eficácia global superior à dos antidepressivos clássicos. (21; 49; 50)

Contudo, a equivalência estabelecida pelo perfil de eficácia semelhante é virtual, uma vez que o mesmo medicamento em doentes diferentes pode apresentar respostas muito diferentes.

Os antidepressivos interferem com a recaptação de um ou mais neurotransmissores, levando ao aumento da noradrenalina e da serotonina nas sinapses neuronais do SNC. Deste aumento resulta uma diminuição do número de recetores e uma dessensibilização (down-regulation) dos recetores pós-sinápticos. (21; 33)

Como foi referido, são vários os antidepressivos e a classificação mais usada é baseada no neurotransmissor/recetor envolvido no mecanismo de ação.

### 2.1.1. Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs)

Os inibidores da monoaminoxidase foram os primeiros fármacos clinicamente ativos contra a depressão. (21; 33; 49)

O mecanismo de ação destes fármacos está relacionado com o metabolismo das catecolaminas e caracteriza-se por um bloqueio enzimático, a inibição da monoaminoxidase (MAO), que desencadeia o aumento dos neurotransmissores ao nível da fenda sináptica. (21; 50)

A eficácia da ação antidepressora dos IMAOs está demonstrada, no entanto, a inibição permanente da MAO dificulta a sua utilização clínica. Deste mecanismo de ação resulta uma limitação importante do uso destes fármacos: a ingestão de alimentos contendo tiramina (vinho, queijo, cerveja). A tiramina produz um aumento de norepinefrina que normalmente é metabolizada pela MAO, perante a ação antidepressora deste grupo de fármacos, a MAO está inativada e a libertação de norepinefrina conduz à elevação da pressão arterial, produzindo crises hipertensivas que podem ser fatais. Este facto fez com que este tipo de antidepressivos caísse em desuso, devido à exigência de uma dieta isenta de alimentos ricos em tiramina. Na década de 80, o risco associado a esta terapêutica foi atenuado com o desenvolvimento de IMAOs seletivos (IMAO-A), diminuindo o risco de interações medicamentosas e alimentares. (7; 21; 33)

A moclobemida e o pirlindol são os únicos fármacos deste grupo comercializados em Portugal. (50; 51)

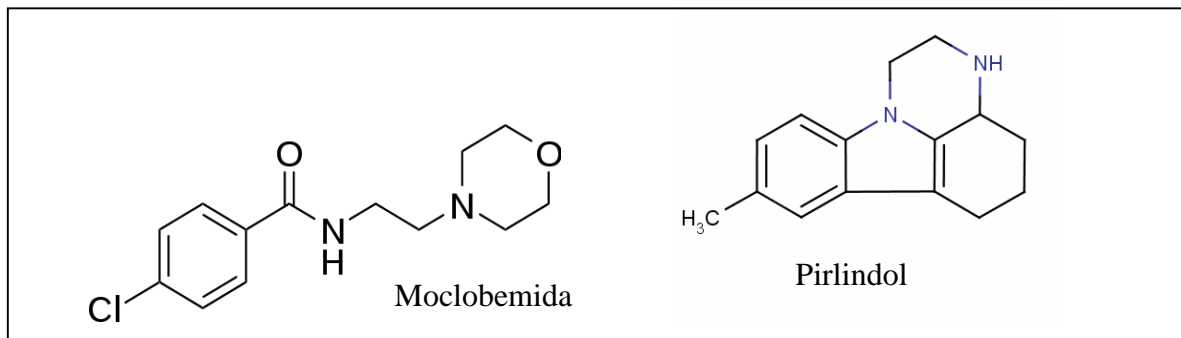


Figura 2.1 - Fórmula estrutural dos IMAOs (52; 53)

Relativamente aos efeitos adversos, a xerostomia, o cansaço, sensação de vertigem, tremor, sudorese, taquicardia e náuseas estão associados ao uso de IMAO, mas nem todos os doentes apresentam estes efeitos e raramente apresentam todos em simultâneo. (51)

A figura 2.2 representa o mecanismo de ação dos IMAOs. O bloqueio da MAO é responsável pelo aumento da quantidade de neurotransmissores, neste caso, a serotonina. (54)

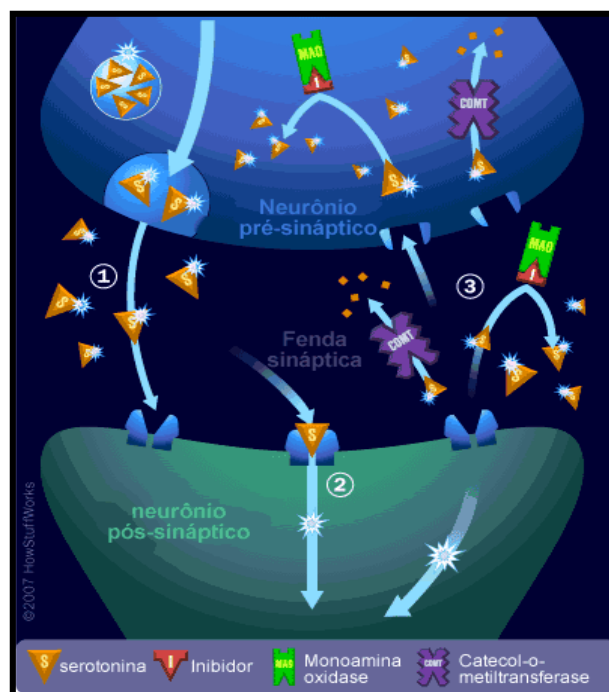


Figura 2.2 – Mecanismo de ação dos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). O mecanismo de ação caracteriza-se pelo bloqueio da enzima monoaminoxidase (MAO) através do inibidor que pela semelhança estrutural impede a ligação da serotonina promovendo a sua disponibilidade para a sinapse. Relativamente à numeração da figura, o passo 1 corresponde à libertação do neurotransmissor pela vesícula secretora; no ponto 2 há ligação da serotonina ao receptor pós-sináptico e o ponto 3 revela a ação do fármaco, uma vez que representa a inibição da MAO. (54)

### 2.1.2. Antidepressivos Tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos (ADT) são assim denominados devido ao núcleo característico com três anéis (Amitriptilina, Clomipramina, Imipramina, Nortriptilina, Trimipramina). Atualmente é preferível designar por heterocíclicos, já que alguns dos antidepressivos deste grupo apresentam mais do que três anéis (Maprotilina). (33)

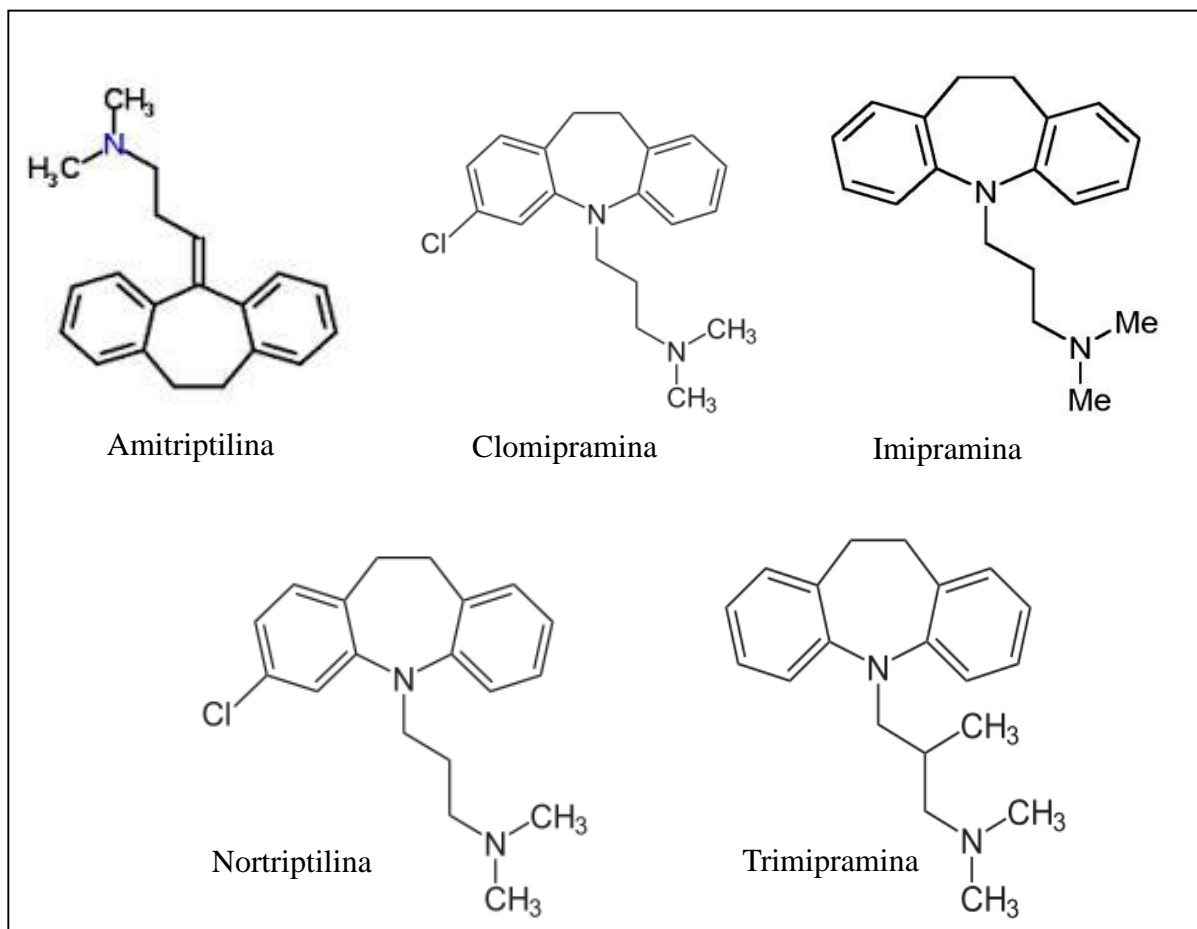


Figura 2.3 - Fórmula estrutural dos antidepressivos tricíclicos (55; 56; 57; 58; 59)

São considerados antidepressivos de primeira geração e exibem vários graus de seletividade pelas bombas de recaptação de noradrenalina e serotonina.

A ação antidepressiva parece estar relacionada com o bloqueio da recaptação de neurotransmissores, desencadeando o aumento das monoaminas, noradrenalina, serotonina e em menor quantidade a dopamina. (21; 49)

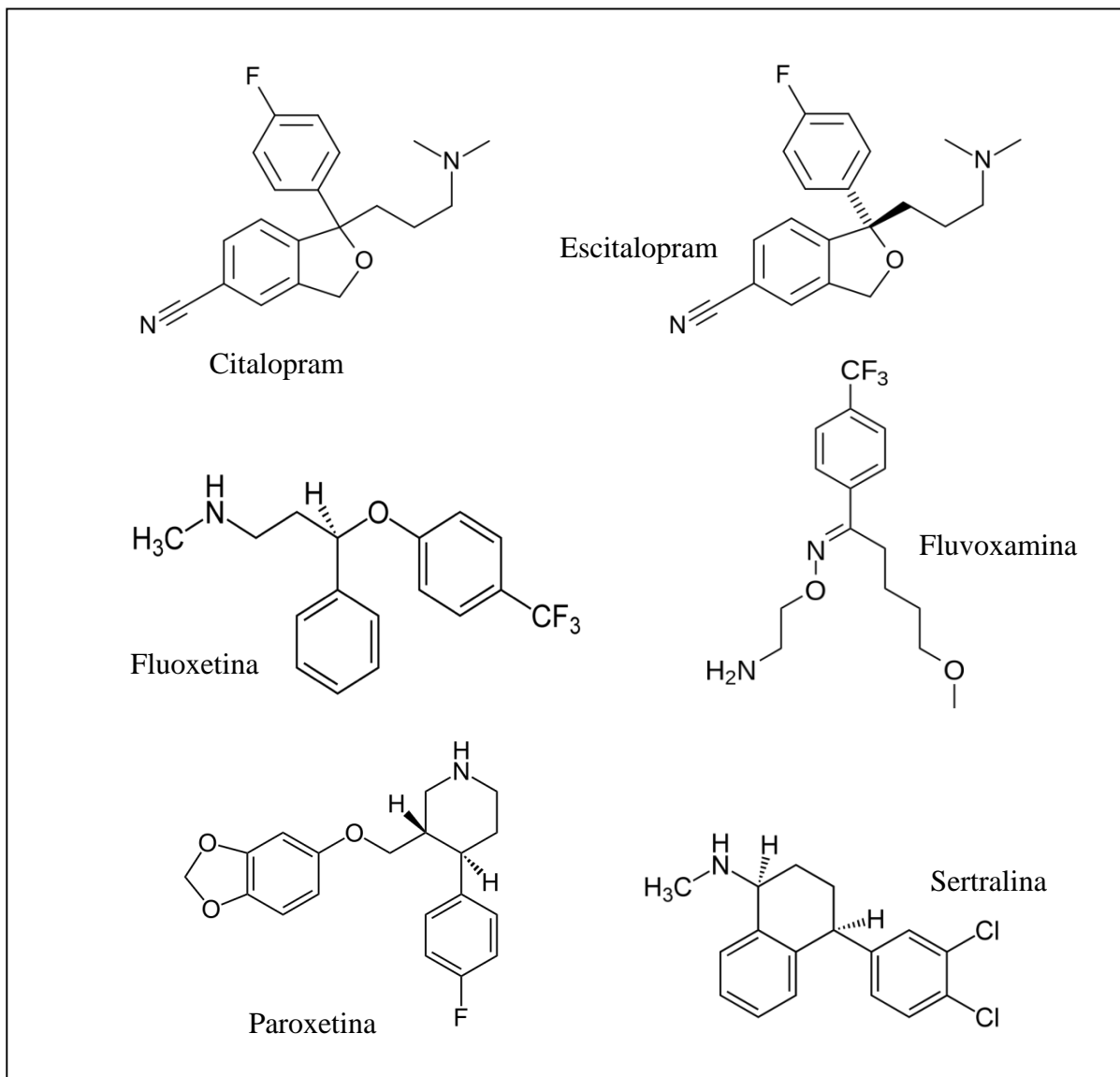
Verifica-se ainda o bloqueio de outros recetores que de certa forma explica os efeitos adversos destes medicamentos. O bloqueio dos recetores H1 histaminérgicos está na origem da

sedação, da mesma forma que o bloqueio dos recetores  $\alpha_1$  – adrenérgicos justificam a hipotensão ortostática. É ainda de referir os efeitos anticolinérgicos associados a este grupo terapêutico. (49)

### 2.1.3. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)

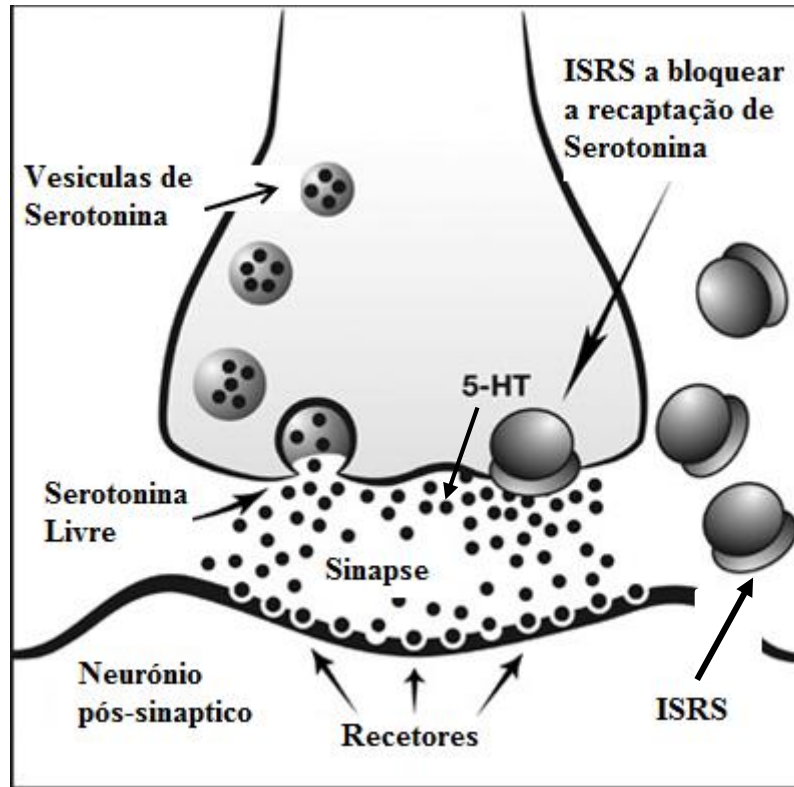
Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina - citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina - são o resultado da pesquisa de antidepressivos tão eficazes quanto os tricíclicos mas com menos efeitos adversos associados. O mecanismo de ação revela maior especificidade pois há uma inibição mais forte e seletiva da recaptação da serotonina. A seletividade apresentada pode estar relacionada com o perfil de efeitos adversos que se apresenta inferior neste grupo de medicamentos. A eficácia clínica apresentada está associada ao maior bloqueio dos recetores pré-sinápticos de serotonina - 70 a 80 % estão ocupados. (21; 33; 50)

São vários os recetores serotoninérgicos identificados. Estão descritas 7 famílias deste tipo de recetores (5-HT1 – 5-HT7) com descrição de múltiplos subtipos, associados a diferentes efeitos. (60)



**Figura 2.4 - Fórmula estrutural dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)**  
(61;62;63; 64; 65; 66)

A figura 2.5 representa o mecanismo de ação associado a este tipo de antidepressivos, verificando-se o bloqueio da recaptação da serotonina. (21; 67)



**Figura 2.5 – Mecanismo de ação dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS).** A serotonina (5-HT) contida dentro de vesículas no neurônio pré-sináptico é libertada na fenda sináptica. O fármaco ISRS vai bloquear a recaptação do neurotransmissor, disponibilizando maior quantidade de serotonina para os receptores pós-sinápticos. (67)

Apesar deste mecanismo de ação ser partilhado pelos vários fármacos referidos, verificam-se diferenças nos parâmetros farmacocinéticos, que são apresentados na tabela 2.1. (21)

**Tabela 2.1 - Parâmetros farmacocinéticos dos ISRS** (21; 68; 69)

| <b>Parâmetros</b><br><b>ISRS</b> | <b>Dose</b><br><b>(mg/dia)</b> | <b>Absorção</b><br><b>Oral (%)</b> | <b>Ligação</b><br><b>Proteínas</b><br><b>(%)</b> | <b>Semi-vida de</b><br><b>eliminação</b><br><b>(h)</b> | <b>Metabolito</b><br><b>ativo</b>      | <b>T<sub>max</sub></b><br><b>(h)</b> | <b>Steady</b><br><b>state</b><br><b>(dias)</b> |
|----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--|--|--|--------------------------------------|--|
| <b>Citalopram</b>                | 20 - 60                        | 100                                | 70 - 80  | 33   | Desmetil-<br>citalopram                | 3                                    | 7 - 14   |
| <b>Escitalopram</b>              | 10 - 20                        | 80                                 | 80   | 30   | S-DCT<br>(escitalopram<br>desmetilado) | 4                                    | 8  |
| <b>Fluoxetina</b>                | 20 - 40                        | 95                                 | 80 - 95  | 42 - 72  |  | 2-8                                  | 10   |
| <b>Fluvoxamina</b>               | 50 - 200                       | 90                                 | 77   | 15   | -                                      | 2-8                                  | 4-14   |
| <b>Paroxetina</b>                | 10 - 50                        | 100                                | 95   | 24   | -                                      | 3-8                                  | 4-14   |
| <b>Sertralina</b>                | 50 - 200                       | 91(lenta)                          | 98   | 22 - 35  | N-<br>desmetil-<br>sertralina          | 6-10                                 | 10-14  |

Relativamente ao perfil de efeitos adversos, as náuseas e os vômitos são os mais referidos, e são tanto mais frequentes quanto maior a dose.

Outro aspeto a considerar está relacionado com o potencial de interações medicamentosas, que à semelhança do perfil farmacocinético, difere entre os vários ISRS. (21; 49)

A inibição de diferentes isoenzimas do citocromo P450 (CYP2D6, CYP3A3/4, CYP1A2, CYP2C9/10 e CYP2C19) corresponde ao principal mecanismo de interação. A tabela 2.2 associa o fármaco à isoenzima inibida. (33)

Tabela 2.2 – Grau de inibição das isoenzimas do citocromo P450 pelos ISRS (21; 68; 69)

| FÁRMACO      | Isoenzimas do Citocromo P450 |        |         |        |        |
|--------------|------------------------------|--------|---------|--------|--------|
|              | CYP1A2                       | CYP2C9 | CYP2C19 | CYP2D6 | CYP3A4 |
| Citalopram   | +                            | Nd     | +       | +      | Nd     |
| Escitalopram | Nd                           | Nd     | +       | ++     | Nd     |
| Fluoxetina   | +                            | ++     | ++      | ++++   | +      |
| Fluvoxamina  | ++++                         | ++     | +++     | ++     | +++    |
| Paroxetina   | ++                           | ++     | ++      | ++++   | ++     |
| Sertralina   | ++                           | ++     | ++      | ++     | +      |

Nd – não determinado; + fraco; ++ ligeiro; +++ moderado; ++++ potente

#### 2.1.4. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN)

Esta nova geração de antidepressivos apresenta o mesmo mecanismo de ação dos clássicos antidepressivos tricíclicos, no entanto, com maior seletividade. A seletividade aumentada torna estes fármacos mais seguros e melhor tolerados, uma vez que é responsável pela diminuição dos efeitos adversos. (21; 33)

A duloxetina, milnaciprano e a venlafaxina são os antidepressivos ISRSN disponíveis em Portugal. (47)

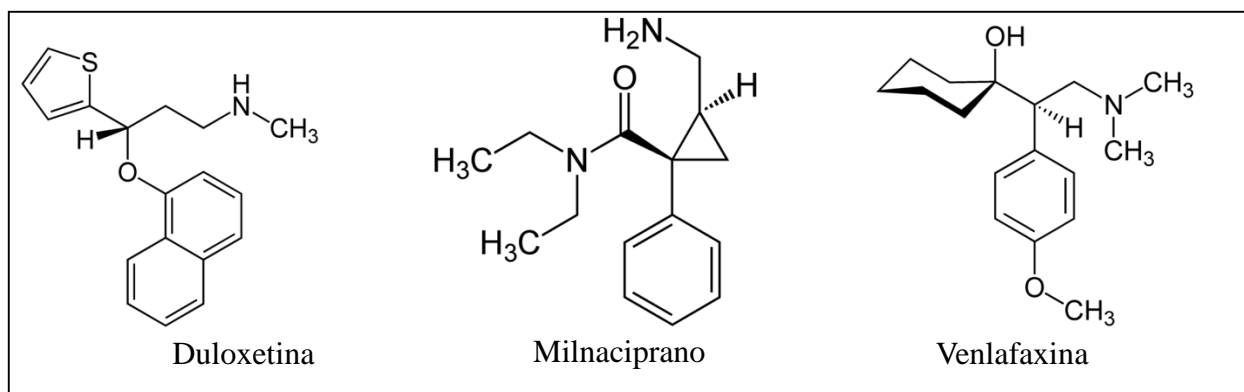
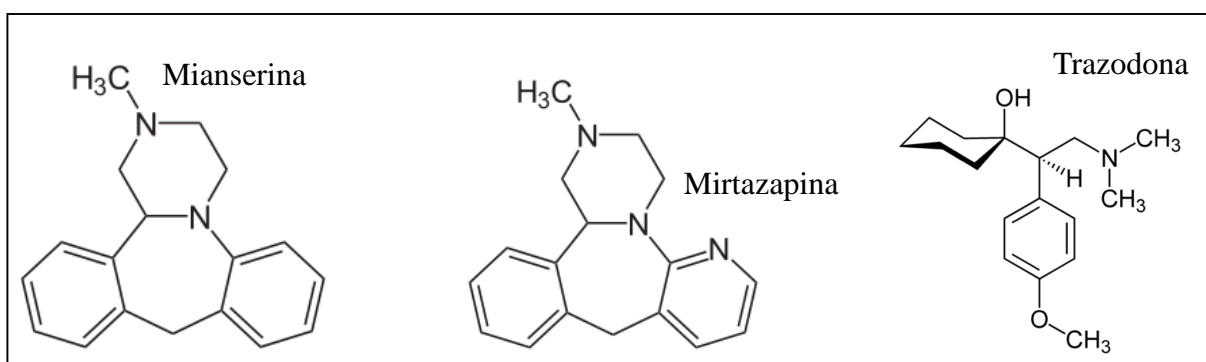


Figura 2.6 - Fórmula estrutural de ISRSN (70; 71; 72)

### 2.1.5. Antidepressivos de Ação Mista

Existem outros antidepressivos, que pelo facto de apresentarem um mecanismo de ação distinto dos anteriormente descritos, se inserem num grupo inespecífico. A mianserina, a mirtazapina e a trazodona são os antidepressivos deste grupo que apresentam um bom perfil de segurança e tolerância.

A mianserina atua pelo bloqueio dos receptores pré-sinápticos  $\alpha_2$ , desencadeando a libertação de neurotransmissores. A mirtazapina apresenta a combinação de dois mecanismos de ação, o bloqueio dos adrenoreceptores  $\alpha_2$  e o bloqueio competitivo dos recetores 5-HT1 e 5-HT2, que promovem um aumento da noradrenalina e da serotonina. (19; 33; 51)



**Figura 2.7 - Fórmula estrutural dos antidepressivos de ação mista (73; 74; 75)**

Considerando os efeitos associados aos antidepressivos, apesar do fármacos mais recentes apresentarem menor número de efeitos adversos, os antidepressivos clássicos estão associados a uma diversidade de efeitos adversos, relacionado com os bloqueios dos recetores. A tabela 2.3 e o quadro 2.1 fazem uma breve apresentação sobre os efeitos adversos associados aos antidepressivos.

A tabela 2.3 apresenta a intensidade dos efeitos adversos associados aos vários antidepressivos.

Tabela 2.3 – Grau de intensidade das reações adversas de vários antidepressivos (21)

| FÁRMACO       | Reações Adversas |                      |                        |                  |                     |                 |
|---------------|------------------|----------------------|------------------------|------------------|---------------------|-----------------|
|               | Sedação          | Ação antimuscarínica | Hipotensão ortostática | Cardiotoxicidade | Risco de convulsões | Aumento de Peso |
| Moclobemida   | 0                | 0                    | +                      | 0                | 0                   | 0               |
| Amitriptilina | +++              | +++                  | +++                    | +++              | ++                  | ++              |
| Clomipramina  | ++               | +++                  | ++                     | +++              | +++                 | +               |
| Imipramina    | ++               | ++                   | ++                     | +++              | ++                  | ++              |
| Trimipramina  | +++              | +++                  | ++                     | +++              | ++                  | ++              |
| Maprotilina   | ++               | ++                   | ++                     | ++               | ++                  | +               |
| Nortriptilina | +                | +                    | +                      | ++               | +                   | +               |
| Citalopram    | 0/+              | 0                    | 0                      | 0                | 0                   | 0               |
| Escitalopram  | 0/+              | 0                    | 0                      | 0                | 0                   | 0               |
| Fluoxetina    | 0/+              | 0                    | 0                      | 0                | 0/+                 | 0               |
| Fluvoxamina   | 0/+              | 0                    | 0                      | 0                | 0                   | 0               |
| Paroxetina    | 0/+              | 0/+                  | 0                      | 0                | 0                   | 0               |
| Sertralina    | 0/+              | 0                    | 0                      | 0                | 0                   | 0               |
| Venlafaxina   | 0                | 0                    | 0                      | 0/+              | ?                   | 0               |
| Trazodona     | +++              | 0                    | ++                     | 0/+              | 0                   | +               |

0 ausente; 0/+ pouco intenso; + ligeiro; ++ moderado, +++ intenso

O quadro 2.1 faz referência aos efeitos adversos em função do bloqueio dos vários recetores – muscarínico, histaminérgico, serotoninérgico e  $\alpha$ -adrenérgico.

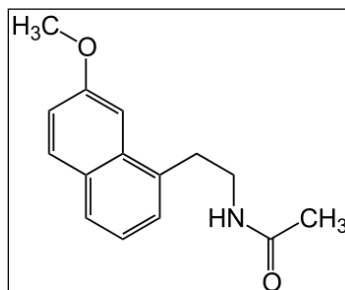
**Quadro 2.1- Associação dos efeitos adversos dos antidepressivos com o bloqueio dos recetores muscarínicos, histaminérgicos,  $\alpha$  – adrenérgicos e serotoninérgicos (48)**

|  |  |
|--|--|
| <p><u>Anticolinérgicos</u> (IMAOs, ADTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Xerostomia (boca seca)</li> <li>• Visão turva</li> <li>• Aumento da pressão ocular</li> <li>• Retenção urinária</li> <li>• Taquicardia</li> <li>• Obstipação</li> <li>• Aumento de peso</li> <li>• Confusão</li> </ul> | <p><u>Histaminérgicos</u> (IMAOs, ADTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sonolência</li> <li>• Efeito sedativo</li> <li>• Cansaço</li> <li>• Tontura</li> <li>• Náuseas</li> <li>• Aumento de Peso</li> <li>• Hipotensão</li> </ul>                              |
| <p><u><math>\alpha_1</math>-Adrenérgicos</u> (IMAOs, ADTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensão Postural</li> <li>• Taquicardia Reflexa</li> <li>• Nariz entupido</li> <li>• Tonturas</li> <li>• Disfunção eréctil</li> <li>• Vertigens</li> <li>• Tremores</li> </ul>                    | <p><u>Serotoninérgicos (tipo 2)</u> (ISRS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fadiga</li> <li>• Tonturas</li> <li>• Alteração do ciclo do sono</li> <li>• Irritabilidade</li> <li>• Aumento de peso</li> <li>• Hipotensão</li> <li>• Disfunções sexuais</li> </ul> |

Os antidepressivos descritos apresentam uma eficácia de aproximadamente 60%, sugerindo que há muitas situações difíceis de resolver. Existem episódios depressivos com alguma complexidade em que é necessário recorrer a associação de dois antidepressivos com ação complementar, ou recorrer a outros fármacos como o lítio ou as hormonas tiroideias. (21; 33)

### 2.1.6. Agonistas dos Recetores de Melatonina

A agomelatina é um antidepressivo diferente de todos os outros, uma vez que apresenta um mecanismo de ação não-monoaminérgico, ou seja, não tem efeito na absorção de monoaminas nem afinidade para os recetores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos, histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos e benzodizepinicos. (76; 77)



**Figura 2.8 - Fórmula Estrutural da Agomelatina (78)**

O efeito antidepressivo que apresenta está relacionado com a ação antagonista dos recetores 5-HT<sub>2C</sub>, que desencadeia um aumento na libertação de dopamina e noradrenalina no córtex frontal. (76; 77)

Os efeitos adversos foram identificados como ligeiros ou moderados, sendo os mais frequentes idênticos aos registados para os outros antidepressivos, náuseas, vómitos, obstipação, cefaleias, enxaquecas e rinite. Pelo facto de apresentar um mecanismo de ação diferente, este antidepressivo torna-se vantajoso pois não interfere com a função sexual. (76; 77)

### 2.1.7. Hipericão

O hipericão, enquanto medicamento sujeito a receita médica (MSRM) apresenta a denominação Alacre® ou Procalmil® como nome comercial. Os dois medicamentos apresentam o estado de autorização de introdução no mercado revogado, a pedido dos próprios titulares. De momento não estão disponíveis para comercialização, facto possivelmente relacionado com o elevado grau de interações associado ao hipericão. (50; 51)

O mecanismo de ação responsável pela ação antidepressiva permanece por esclarecer. Existe apenas referência de que há inibição da recaptção da serotonina e noradrenalina, evidenciando por isso, algumas semelhanças com ADTs. (79)

Relativamente às reações adversas, são idênticas às dos ISRS: tonturas, confusão, fadiga, sedação.

## 2.2. Lítio

Há doentes que apresentam uma depressão resistente, que não mostra evolução positiva com o tratamento implementado. Os motivos podem ser vários, pode ser devido a doses inadequadas, à escolha errada do antidepressivo ou à falta de adesão por parte do doente. Há situações em que um ajuste na dose é suficiente, no entanto, existem situações mais graves que requerem outra estratégia, que pode passar pela associação de antidepressivos, ou pela combinação de antidepressivos com o lítio. (49; 50; 77)

Denominado como estabilizador do humor, o lítio é usado essencialmente no tratamento da doença bipolar, demonstrando eficácia na fase maníaca. Posteriormente, revelou vantagens terapêuticas na prevenção de recaídas de episódios depressivos. Também já foi referenciado para o tratamento da depressão persistente, em associação com antidepressivos, com o objetivo de potenciar a sua ação. (63; 80)

O lítio apresenta uma janela terapêutica estreita, pelo que é recomendado realizar análises com regularidade de forma a avaliar a quantidade de lítio no sangue (litémia), permitindo adequar a dose ao doente. (21)

Os efeitos clínicos associados ao lítio incluem a profilaxia da doença bipolar, ação anti-maníaca, ação antidepressiva e anti-agressiva, ação ao nível da dor de cabeça e enxaqueca, sobre o síndrome de secreção insuficiente da hormona anti-diurética e na redução da leucopénia. É por isso, compreensível a complexidade associada ao mecanismo de ação do lítio. (81; 82)

De forma a perceber o seu mecanismo de ação, têm sido desenvolvidos vários estudos dos quais resultaram teorias que envolvem a neurotransmissão de serotonina, o índice de apoptose, a cinase  $3\beta$  da sintetase do glicogénio, a transmissão do glutamato e a ação da enzima fosfatase fosfatoadenosina-fostato. A relação do lítio com o ciclo de trifosfato inositol permanece associada à patologia psiquiátrica. Das várias hipóteses apresentadas, a transmissão de serotonina é a que revela maior associação com a ação antidepressiva, pelo aumento dos níveis de serotonina resultante da inibição dos recetores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1B</sub>. As restantes teorias são importantes, no entanto estão associadas na sua maioria à ação antimaníaca, ou efeito neuroprotetor (prevenção da neurodegeneração). (81; 82; 83)

A toxicidade pelo lítio pode manifestar tremores, efeitos gastrointestinais (náuseas, diarreia) e hipotiroidismo. (47)

### 2.3. Antidepressivos e casos particulares

#### 2.3.1. Antidepressivos na gravidez e na amamentação

A gravidez e o período de amamentação são fases da vida da mulher que exigem precaução quando se fala em medicamentos. Em qualquer uma das fases, a prescrição de qualquer medicamento só deve ocorrer quando os benefícios para a mãe são superiores ao risco para o bebê. (51)

A depressão é mais prevalente nas mulheres, e pela possibilidade da maternidade, podem ocorrer várias situações que exigem uma cuidada avaliação médica. A depressão pode existir antes de a mulher engravidar, pelo que antes da gravidez já existe um tratamento farmacológico que pode exigir reavaliação; o estado depressivo pode surgir durante a gravidez ou numa fase posterior - a depressão pós-parto. Qualquer situação representa um desafio para o médico que tem de conciliar a saúde da mãe com o bom desenvolvimento do bebê. (84, 85; 86)

Estes casos exigem uma gestão clínica adequada, pelo que foram estabelecidas normas de orientação para o tratamento de perturbações psiquiátricas. A *NICE Clinical Guideline – antenatal and postnatal mental health* apresenta propostas de atuação na gravidez e na amamentação, que consistem na transmissão de toda a informação inerente à condição clínica da mulher. A mulher, assim como os familiares diretos, devem ter conhecimento do diagnóstico e do tratamento, e do impacto que este tem na saúde da mãe e na saúde do bebê, uma vez que a medicação pode atravessar a placenta, assim como pode estar presente no leite materno em concentrações elevadas. (87; 88)

Nenhum medicamento é considerado seguro durante a gravidez e a amamentação, no entanto, alguns estudos defendem que não existe relação direta entre o uso de ADTs ou ISRS e o risco aumentado de malformações congénitas. Nestes casos, é considerado o risco de malformações congénitas na população em geral, que é de 2 a 4%. (87)

Alguns estudos referem que o uso de antidepressivos no primeiro trimestre não está associado ao desenvolvimento de malformações, no entanto foram registadas alterações ao nível do SNC, malformações cardiovasculares e anormalidades no sistema urinário, contudo os resultados não foram estatisticamente significativos para estabelecer esta relação. (87; 88)

Todos os antidepressivos têm um risco associado de toxicidade equivalente entre si, para os neonatos. O quadro 2.2 apresenta indicações sobre o uso de alguns antidepressivos durante a gravidez. (87; 88; 89)

**Quadro 2.2- Indicações sobre o uso de terapêutica farmacológica antidepressiva durante a gravidez (87; 89)**

| <b>Fármaco</b> | <b>Indicação durante a Gravidez</b>  |
|----------------|--|
| Amitriptilina  | ADT com Menos riscos associados  |
| Imipramina     |  |
| Nortriptilina  |  |
| Outros ADTs    | Elevado índice de toxicidade   |
| Fluoxetina     | ISRS com menos riscos associados   |
| Outros ISRS    | Administração após 20 semanas de gestação -<br>Risco aumentado de hipertensão pulmonar persistente |
| Venlafaxina    | Doses elevadas - Risco de pressão arterial elevada no bebé   |

O uso a antidepressivos no período pós-parto requer a avaliação da concentração de fármaco presente no leite materno. O quadro 2.3 refere algumas indicações sobre o uso de antidepressivos na amamentação.

**Quadro 2.3 - Principais indicações sobre o uso de antidepressivos durante a amamentação** (87; 88; 90)

| <b>Princípio Ativo</b> | <b>Indicações</b>   |
|------------------------|---|
| Amitriptilina          | Não são expectáveis efeitos adversos, sobretudo em bebés > 2 meses                      |
|                        | Perante a necessidade de doses elevadas, optar por fármaco com menos metabolitos ativos |
| Citalopram             | Níveis elevados no leite materno - Preferir fármacos com menor excreção                 |
|                        | Necessidade de monitorização do bebé  |
| Duloxetina             | Preferir outro fármaco mais estudado  |
| Escitalopram           | Não são expectáveis efeitos adversos  |
|                        | Necessidade de monitorização do bebé > 2 meses  |
| Fluoxetina             | Níveis elevados no leite materno - Preferir fármacos com menor excreção                 |
|                        | Necessidade de monitorização do bebé  |
| Fluvoxamina            | Não são expectáveis efeitos adversos, sobretudo em bebés > 2 meses                      |
| Imipramina             | Não são expectáveis efeitos adversos  |
|                        | Perante a necessidade de doses elevadas, optar por fármaco com menos metabolitos ativos |
| Maprotilina            | Não é recomendado   |
| Mirtazapina            | Para doses até 120 mg/dia a presença de fármaco no leite é baixa (tolerada)             |
| Nortriptilina          | Considerado por vários autores o AD de eleição na amamentação                           |
| Paroxetina             | Não foi detetada no soro da maioria dos bebés testados                                  |
|                        | É considerado um AD de eleição na amamentação   |
| Sertralina             | Não foi detetada no soro da maioria dos bebés testados                                  |
|                        | É considerado um AD de eleição na amamentação   |
| Trimipramina           | Não é recomendado   |
| Venlafaxina            | Necessidade de monitorização do bebé  |
|                        | Necessidade de avaliação dos níveis séricos de desvenlafaxina para excluir toxicidade   |

A experiência clínica e os ensaios clínicos publicados em conjunto com as *guidelines* disponíveis orientam a prescrição médica contribuindo para a recuperação da saúde da mãe sem comprometer a saúde do bebê. O recurso à medicação antidepressiva durante a gravidez e a amamentação deve ser feita com orientação médica e exige a avaliação do benefício que o tratamento tem para a mãe considerando os potenciais riscos para o bebê. (87; 88; 90)

### 2.3.2. Antidepressivos e Insuficientes Hepáticos

O fígado assume um papel importante na metabolização ou biotransformação da maioria dos fármacos. A alteração da sua função pode repercutir-se com efeitos benéficos ou tóxicos dos fármacos. (91)

A insuficiência hepática não apresenta parâmetros clínicos que possibilitem o ajuste da dose para estes doentes, pelo que se considera que a influência da doença hepática sobre a farmacocinética é complexa. A influência exercida depende da natureza da patologia existente (cirrose, esteatose, tumores, colestase) e das características do medicamento (de elevada ou baixa fração de extração, de forte ou fraca adsorção às proteínas plasmáticas, de importante ou reduzida excreção biliar). (51; 91; 92; 93)

Relativamente ao uso de antidepressivos em doentes com a função hepática alterada, a décima primeira edição do prontuário terapêutico reporta que o efeito sedativo associado a estes medicamentos está aumentado nestes doentes. Refere ainda que os antidepressivos devem ser evitados nos doentes com insuficiência hepática grave. (51)

### 2.3.3. Antidepressivos e Insuficientes Renais

A eliminação dos fármacos ocorre essencialmente por excreção renal, pelo que a diminuição da função renal determina importantes alterações na farmacocinética e na farmacodinâmica de vários fármacos. (92; 94)

O estabelecimento de um regime terapêutico em doentes com insuficiência renal (IR) requer a conjugação das características do fármaco com a gravidade da condição clínica. Existem fármacos com um perfil farmacocinético mais complexo que dificulta o ajustamento da posologia, no entanto, para outros fármacos o ajustamento é simples, exigindo apenas um cálculo matemático. Existem várias possibilidades de cálculo, no entanto a fórmula *Cockcroft and Gault*, que tem em consideração o género, a idade, peso corporal e a creatinémia é frequentemente utilizada. (51; 94)

$$\text{Homem: } Cl_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{idade}) * \text{peso (Kg)}}{72 * Cr \text{ (mg / dl)}}$$

$$\text{Mulher: } Cl_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{idade}) * \text{peso (Kg)}}{72 * Cr \text{ (mg / dl)}} * 0,85$$

**Figura 2.9 - Fórmula matemática Cockcroft & Gault.** Fórmula matemática usada para avaliar a função renal do adulto através do cálculo da clearance da creatinina ( $Cl_{cr}$ ). Esta fórmula considera a idade em anos e o peso do indivíduo, no entanto, o cálculo é diferente para o homem e para a mulher. (51)

Relativamente ao uso de antidepressivos, a *NICE guidance* apresenta os seguintes critérios para a escolha do antidepressivo mais adequado (92; 94):

- Análise dos efeitos adversos, sintomas de descontinuação e a possibilidade de interação com medicação concomitante ou outros problemas de saúde;
- Perceber se algum antidepressivo foi usado previamente, de forma a avaliar a eficácia e tolerância.

As *guidelines* não defendem o uso de nenhum antidepressivo específico. A recomendação é a mesma dos doentes sem função renal alterada, ou seja, os ISRS são considerados os antidepressivos de primeira linha. No entanto, o citalopram e a sertralina são recomendados pela menor probabilidade de interações.

O quadro 2.4 apresenta os antidepressivos em função do maior ou menor risco da função renal, relação estabelecida pelo *Psychotropic Drug Directory*. (95)

**Quadro 2.4 – Relação entre antidepressivos e o risco da alteração da função renal (95)**

---

---

**Risco da Alteração da Função Renal Associado ao Uso de Antidepressivos**

---

---

**Risco Reduzido** – Agomelatina

Mianserina

Moclobemida

Trazodona

Antidepressivos Tricíclicos

---

---

**Risco Médio** – Duloxetina

Mirtazapina

Reboxetina

IMAOs

ISRSs

---

---

**Risco Elevado** – Venlafaxina

Fluoxetina

---

---

O quadro 2.5 apresenta os medicamentos disponíveis no mercado e as indicações para doentes com a função hepática e função renal alteradas.

**Quadro 2.5 - Indicações sobre os principais fármacos utilizados no tratamento da perturbação depressiva para doentes I.H e I.R. (51; 95)**

| Classe             | Fármaco       | Insuficiência Hepática  | Insuficiência Renal  |
|--------------------|---------------|---|--|
| <b>IMAO</b>        | Moclobemida   | Precaução (Redução no metabolismo)                                      | Sem Interferência  |
|                    | Pirlindol     | Contra-Indicado   | Contra-Indicado  |
| <b>Tricíclicos</b> | Amitriptilina | Precaução   | Dose inicial deve ser baixa, com aumento progressivo   |
|                    | Clomipramina  | Precaução   | Precaução – Cl < 10-20mL/min, dose inicial baixa + monitorização                                 |
|                    | Dosulepina    | Contra-Indicado   | S/ Informação  |
|                    | Imipramina    | Precaução (requer monitorização das enzimas hepáticas)                  | Precaução  |
|                    | Maprotilina   | Contra-Indicado (na I.H. grave)   | Contra-Indicado na I.R. grave  |
|                    | Nortriptilina | Precaução (na I.H. grave)   | Precaução – Cl < 10 mL/min, dose inicial deve ser baixa + monitorização                          |
|                    | Trimipramina  | Precaução   | Precaução (dose deve ser individualizada para cada doente)                                       |
| <b>ISRS</b>        | Citalopram    | Redução da dose e Monitorização   | Contra-indicado na I.R. grave  |
|                    | Escitalopram  | I.H. Leve / Moderada : Dose inicial inferior<br>I.H. Grave: Precaução   | I.R. Grave: Precaução – Cl < 10-30 mL/min, dose inicial deve ser baixa, c/ aumento progressivo   |
|                    | Fluoxetina    | Requer dose ou freq. de administração inferior                          | Precaução – Cl < 20mL/min, dose inicial baixa, c/ possibilidade de aumento em função da resposta |
|                    | Fluvoxamina   | Iniciar tratamento com doses reduzidas + Monitorização                  |  |
|                    | Paroxetina    | Precaução   | Precaução - Manter dose mínima eficaz  |
|                    | Sertralina    | Precaução (dose menor e com menor freq.)<br>I.H. Grave: Contra-Indicado | Não é necessário ajuste da dose  |

Continuação Quadro 2.5 – Indicações sobre os principais fármacos utilizados no tratamento da perturbação depressiva para doentes I.H e I.R.

| <b>Classe</b>                   | <b>Fármaco</b> | <b>Insuficiência Hepática</b>   | <b>Insuficiência Renal</b>  |
|---------------------------------|----------------|---|---|
| <b>ISRSN</b>                    | Duloxetina     | Contra-Indicado   | Contra-Indicado na I.R. grave   |
|                                 | Milnaciprano   | S/ Informação   | Precaução: adaptação posológica (Cl < 10 mL/min, dose inicial baixa + monitorização)      |
|                                 | Venlafaxina    | I.H. Leve / Moderada :<br>redução de 50% da dose)<br>I.H. Grave Avaliar<br>benefícios/ riscos | I.R. Grave: individualização da dose<br>(Cl < 10-30 mL/min, diminuição da<br>dose em 50%) |
| <b>AD de<br/>Ação<br/>Mista</b> | Mianserina     | I.H. Leve / Moderada:<br>Ajustar Dose<br>I.H: Grave: Contra-<br>Indicado                      | Precaução   |
|                                 | Mirtazapina    | Precaução: Monitorização da dose  |   |
|                                 | Reboxetina     | Dose inicial deve ser baixa; pode ser aumentada c/ base na tolerância do doente               |   |
|                                 | Trazodona      | Precaução: Monitorização<br>Periódica   | I.R. Graves: Precaução  |
| <b>A.R.M.</b>                   | Agomelatina    | Contra-Indicado   | S/ Informação   |
| <b>Outros</b>                   | Hipericão      | Contra-Indicado   | I.R. Grave: Contra-Indicado   |
|                                 | Oxitriptano    | S/ Informação   | Contra-Indicado nos casos de I.R.<br>Crónica  |
|                                 | Tianeptina     | Não há alteração dos<br>parâmetros<br>farmacocinéticos  | Semi-vida de eliminação: aumento de 1h  |

### 2.3.4. Antidepressivos e Antirretrovirais

Diagnosticar e tratar a depressão em doentes com VIH é um procedimento exigente para o médico. Qualquer uma das doenças requer tratamento, no entanto, estruturar um programa terapêutico com antidepressivos e antirretrovirais exige uma avaliação detalhada da eficácia do tratamento, dos efeitos adversos e das interações medicamentosas. (96)

O tratamento antidepressivo é estruturado pelo médico, mediante as normas de tratamento disponíveis, avaliando sempre a condição clínica do doente, que nesta situação contempla uma terapêutica antirretroviral subjacente.

Não há razão para pensar que os antidepressivos eficazes na maioria da população não o são nesta população. Os antidepressivos apresentam eficácia similar aos antidepressivos mais recentes, no entanto os médicos excluíram os ADTs do tratamento de primeira linha devido ao perfil de efeitos adversos. Estes efeitos adversos, podem apresentar vantagens em doentes com HIV ou SIDA, principalmente considerando a hipótese do aumento de sono, aumento de peso e diminuição da diarreia. Considerando a possibilidade de interação com a terapêutica antirretroviral, a escolha dos antidepressivos passa pelo perfil de efeitos adversos.

O quadro 2.6 apresenta o efeito que alguns antidepressivos têm sobre o ritonavir. (97; 98)

**Quadro 2.6 - Ação de antidepressivos sobre o efeito ritonavir (97; 98)**

| <b>Fármaco</b> | <b>Efeito sobre o Ritonavir</b>  |
|----------------|--|
| Amitriptilina  | Eficácia demonstrada no tratamento da depressão em doentes c/ HIV e SIDA |
| Imipramina     |  |
| Nortriptilina  |  |
| ADT no geral   | Está associado a um aumento da dose de manutenção                        |
| Citalopram     | Diminuição no metabolismo do Ritonavir;<br>Não apresenta interações      |
| Sertralina     | Diminuição no metabolismo do Ritonavir                                   |
| Paroxertina    | Não interfere com o metabolismo do Ritonavir                             |
| Escitalopram   |  |
| Fluoxetina     | Aumento dos efeitos do Ritonavir   |

Este tipo de medicamentos apresenta uma elevada probabilidade de interação, uma vez que são metabolizadas pelo sistema citocromo P450. As isoenzimas CYP3A4, CYP2D e CYP2C9/19 são enzimas envolvidas na metabolização destes dois tipos de medicamentos. (96; 97; 98)

O quadro 2.7 apresenta o grau de inibição das isoenzimas e o consequente efeito na ação antirretroviral e antidepressiva, resultante da interação antidepressivo – antirretroviral. (96; 97; 98)

**Quadro 2.7- Efeito da interação antidepressivo – antirretroviral na inibição do CYP e na atividade antidepressiva e antirretroviral (96; 97; 98)**

| <b>Fármaco</b>      | <b>Inibição do CYP</b>                          | <b>Efeito na Atividade Antirretroviral</b> | <b>Efeito na Atividade Antidepressiva</b> |
|---------------------|---|--|---|
| <b>Citalopram</b>   | Nenhuma   | Nenhuma                                    | Nenhuma                                   |
| <b>Escitalopram</b> | Por esclarecer                                  | Desconhecida                               | Desconhecida                              |
| <b>Fluoxetina</b>   | Forte: CYP2D6<br>Fraca: CYP3A4                  | Diminuição                                 | Nenhuma                                   |
| <b>Fluvoxamina</b>  | Forte: CYP1A2, CYP2C19<br>Fraca: CYP2C9, CYP2D6 | Desconhecida                               | Desconhecida                              |
| <b>Mirtazapina</b>  | Ligeira   | Desconhecida                               | Desconhecida                              |
| <b>Paroxetina</b>   | Forte: CYP2D6                                   | Nenhuma                                    | Nenhuma                                   |
| <b>Reboxetina</b>   | Ligeira   | Desconhecida                               | Desconhecida                              |
| <b>Sertralina</b>   | Fraca: CYP2D6                                   | Nenhuma                                    | Diminuição                                |
| <b>Trazodona</b>    | Desconhecida                                    | Nenhuma                                    | Aumento                                   |
| <b>Venlafaxina</b>  | Ligeira   | Desconhecida                               | Desconhecida                              |

A interação entre antirretrovirais e os mais diversos medicamentos é disponibilizada pela universidade de Liverpool *online*, de forma gratuita. O *Anexo II e III* apresentam dois quadros com o grau de interações entre estes dois tipos de medicamentos. Os inibidores nucleósidos da transcriptase reversa não evidenciam interações com significado clínico, pelo que não são incluídos nestes quadros. Desta análise, é possível concluir que existem antidepressivos que não devem ser administrados em simultâneo com a terapêutica antirretroviral. A administração concomitante de antidepressivos e antirretrovirais, apresenta na maioria dos casos possibilidade de interação. A prescrição deste tipo de associações exige avaliação médica e requer a monitorização do doente. O Saquinovir é o antirretroviral que apresenta interações com maior gravidade, pelo que está contra-indicado em associação com citalopram, clomipramina, lítio e trazodona. (99)

#### 2.4. **Antidepressivos disponíveis no mercado português**

A prevalência da síndrome depressiva em Portugal justifica o consumo excessivo de antidepressivos. De forma a reduzir este consumo, o Ministério da Saúde considerou a saúde mental como uma das prioridades do plano nacional de saúde 2004/2010, apresentando como principal objetivo a redução do consumo de antidepressivos. (100; 101)

Atualmente estão disponíveis no mercado português vários fármacos com ação antidepressiva, que possibilitam ao médico optar pela terapêutica que considera mais adequada à condição clínica do doente.

O quadro 2.8 apresenta resumidamente as preparações disponíveis no mercado. (51)

Quadro 2.8 – Antidepressivos disponíveis no mercado português (51)

| Classe       | Fármaco                          | Nome Comercial   | Via de Administração | Doses                       | Genérico |
|--------------|----------------------------------|--|----------------------|-----------------------------|----------|
| IMAO         | Moclobemida                      | <i>Aurorix®; Zorix®</i>  | Oral (sólida)        | 150   300 mg                | Não      |
|              | Pirlindol                        | <i>Implementor®</i>  | Oral (sólida)        | 50 mg                       | Não      |
| Tricíclicos  | Amitriptilina                    | <i>ADT®; Tryptizol®</i>  | Oral (sólida)        | 10 25 50 75 mg              | Não      |
|              | Amitriptilina + Perfenazina      | <i>Mutabon® (N, D, F)</i>  | Oral (sólida)        | 10 + 2   25 + 2   25 + 4 mg | Não      |
|              | Clomipramina                     | <i>Anafranil®</i>  | Oral (sólida)        | 10   25   75 mg             | Não      |
|              |                                  |  | Parentérica          | 25 mg/2mL                   |          |
|              | Dosulepina                       | <i>Protiadene®</i>   | Oral (sólida)        | 75 mg                       | Não      |
|              | Imipramina                       | <i>Tofranil®</i>   | Oral (sólida)        | 10   25 mg                  | Não      |
|              | Maprotilina                      | <i>Ludiomil®</i>   | Oral (sólida)        | 10 25 50 75 mg              | Sim      |
|              | Nortriptilina                    | <i>Norterol®</i>   | Oral (sólida)        | 25 mg                       | Não      |
| Trimipramina | <i>Surmontil®</i>                | Oral (sólida)  | 25   100 mg          | Não                         |          |
| ISRS         | Citalopram                       | <i>Zitolex®</i>  | Oral (sólida)        | 10   20   40 mg             | Sim      |
|              | Escitalopram                     | <i>Ciprallex®</i>  | Oral (sólida)        | 10   20 mg                  | Não      |
|              | Fluoxetina                       | <i>Prozac®</i>   | Oral (líquida)       | 4 mg/mL                     | Sim      |
|              |                                  | <i>Prozac®; Digassim®; Psipax®</i>   | Oral (sólida)        | 20 mg                       | Sim      |
|              | Fluvoxamina                      | <i>Dumyrox®</i>  | Oral (sólida)        | 50   100 mg                 | Sim      |
|              | Paroxetina                       | <i>Seroxat®; Dropax®; Stiliden®</i>  | Oral (líquida)       | 2 mg / mL   10 mg / mL      | Não      |
|              |                                  | <i>Denerval®; Paxetil®; Seroxat®; Voltak®</i>                              | Oral (sólida)        | 20 mg                       | Sim      |
| Sertralina   | <i>Zoloft®</i>                   | Mistas   | 20 mg / mL           | Não                         |          |
|              | <i>Serlin®; Serpax®; Zoloft®</i> | Oral (sólida)  | 50   100 mg          | Sim                         |          |
| ISRSN        | Duloxetina                       | <i>Cymbalta®</i>   | Oral (sólida)        | 30   60 mg                  | Não      |
|              | Milnaciprano                     | <i>Ixel®</i>   | Oral (sólida)        | 25   50 mg                  | Não      |
|              | Venlafaxina                      | <i>Efexor Xr®; Genexin®; Venxin®; Xapnem®, Zarelis®; Desinax®, Pracet®</i> | Oral (sólida)        | 37,5   75   150   225 mg    | Sim      |

Continuação – Quadro 2.8 – Antidepressivos disponíveis no mercado português

| Classe           | Fármaco     | Nome Comercial                             | Via de Administração | Doses           | Genérico |
|------------------|-------------|--|----------------------|-----------------|----------|
| AD de Ação Mista | Mianserina  | <i>Tolvon</i> ®                            | Oral (sólida)        | 30 mg           | Não      |
|                  | Mirtazapina | <i>Remeron Soltab</i> ®                    | Oral (sólida)        | 15   30   40 mg | Sim      |
|                  | Reboxetina  | <i>Edronax</i> ®                           | Oral (sólida)        | 4 mg            | Não      |
|                  | Trazodona   | <i>Triticum</i> ®;<br><i>Triticum AC</i> ® | Oral (sólida)        | 100   150 mg    | Sim      |
| A.R.M.           | Agomelatina | <i>Valdoxan</i> ®                          | Oral (sólida)        | 25 mg           | Não      |
| Outros           | Hipericão   | <i>Alacre</i> ®,<br><i>Procalmil</i> ®     | Oral (sólida)        | 250 mg          | Não      |
|                  | Oxitriptano | <i>Cincofarm</i> ®                         | Oral (sólida)        | 100 mg          | Não      |
|                  | Tianeptina  | <i>Stablon</i> ®                           | Oral (sólida)        | 12,5 mg         | Não      |

## 2.5. Antidepressivos Disponíveis no CHBA

### 2.5.1. Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio

O Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio (CHBA), a partir do dia 1 de Julho de 2013, em conjunto com o Hospital de Faro, integra o novo Centro Hospitalar do Algarve (CHA). Pelo facto desta fusão de hospitais ser recente, são vários os procedimentos que estão em reavaliação de forma a serem ajustados à nova realidade. Perante isto, este trabalho tem como referência os dados do CHBA.

Sem pretender tornar o trabalho exaustivo, segue-se uma breve apresentação do CHBA.

O CHBA apresenta duas unidades de saúde, Portimão e Lagos, e tem como principal missão a prestação de cuidados de saúde integrados, diferenciados, de elevada qualidade e acessíveis em tempo útil aos utentes da sua área de influência (barlavento algarvio). (102)

São várias as valências que este centro hospitalar apresenta, no entanto para este trabalho, interessa apenas considerar os serviços clínicos com internamento, uma vez que a substituição terapêutica e a reconciliação terapêutica só ocorrem mediante um internamento hospitalar.

O quadro 2.9 apresenta de forma resumida, os serviços e a respetiva lotação do CHBA. (103)

**Quadro 2.9 – Serviços e lotação do CHBA (103)**

| <b>Serviços</b>      | <b>Lotação Praticada</b> | <b>Serviços</b>                        | <b>Lotação Praticada</b> |
|----------------------|--------------------------|--|--------------------------|
| Cirurgia Geral       | 47                       | Pediatria                              | 14                       |
| Gastroenterologia    | 6                        | Pneumologia                            | 2                        |
| Ginecologia          | 10                       | Psiquiatria (agudos)                   | 15                       |
| Medicina Interna     | 111                      | Urologia                               | 7                        |
| Neonatologia         | 5                        | U.I.D.A.                               | 12                       |
| Neurologia           | 4                        | U. Cuidados Intermédios<br>Pediátricos | 5                        |
| Obstetrícia          | 21                       | U.C.I. Polivalente                     | 12                       |
| Oftalmologia         | 1                        | Cuidados Paliativos                    | 10                       |
| Ortopedia            | 39                       | <b>TOTAL</b>                           | <b>326</b>               |
| Otorrinolaringologia | 5                        |  |                          |

### 2.5.2. Antidepressivos disponíveis no CHBA

A realidade do medicamento em ambiente hospitalar é diferente, apresentando diferenças entre hospitais, uma vez que os serviços são adaptados às necessidades de cada unidade de saúde. O Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento (FHNM) contempla apenas alguns medicamentos - os necessários à maioria das situações hospitalares, no entanto, há a possibilidade de incluir medicamentos. (104)

A introdução de novos fármacos exige uma proposta à Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), que mediante aprovação é feita uma adenda ao FHNM. No entanto, alguns medicamentos podem ser excluídos, como resultado de um programa de revisão da terapêutica existente no hospital. Os dois procedimentos estão dependentes de uma CFT ativa, que promove uma melhor gestão do medicamento e da despesa associada.

Para este trabalho interessa saber quais os antidepressivos que o CHBA tem disponíveis, de forma a comparar com os resultados obtidos da equivalência terapêutica e assim avaliar a possibilidade de criação de um programa de substituição terapêutica.

O quadro 2.10 apresenta os antidepressivos disponíveis no CHBA desde 2007, no entanto, esta lista sofreu alterações em 2012, quando a CFT fez uma revisão da medicação psiquiátrica, que resultou na eliminação (medicamentos destacados, negrito) e introdução de alguns medicamentos. Posterior a esta avaliação, foi introduzido recentemente (início de 2013) mais um antidepressivo, a agomelatina, mediante proposta do serviço de psiquiatria à Comissão de Farmácia e Terapêutica. (105)

A lista de antidepressivos disponíveis no CHBA apresenta a realidade hospitalar, uma vez que para o mesmo medicamento existem códigos diferentes para a mesma dosagem. Isto acontece porque perante uma rutura de *stock*, o hospital dá resposta à medicação solicitada mediante a fração de comprimidos, quando esta é possível. Apresentações diferentes do mesmo medicamento requerem números internos diferentes, possibilitando a sua distinção.

**Quadro 2.10 – Antidepressivos disponíveis no CHBA desde 2007** (as doses destacadas a negrito foram excluídas em 2012). (105)

| Classe           | Fármaco       | Dose                            | Via de Administração     | Nº Interno CHBA |          |
|------------------|---------------|---------------------------------|--------------------------|-----------------|----------|
| Tricíclicos      | Amitriptilina | 10 mg                           | Oral (sólida)            | 10010434        |          |
|                  |               | 25 mg                           |                          | 10010441        |          |
|                  | Clomipramina  | 25 mg                           | Oral (sólida)            | 10015157        |          |
|                  |               | <b>75 mg LP</b>                 |                          | 10029242        |          |
|                  | Maprotilina   | <b>10 mg</b>                    | Oral (sólida)            | 10015495        |          |
|                  |               | 25 mg                           |                          | 10009115        |          |
|                  |               | 75 mg                           |                          | 10009122        |          |
|                  | ISRS          | Fluoxetina                      | <b>4 mg/ mL (70 mL)</b>  | Oral (líquida)  | 10015602 |
|                  |               |                                 | <b>4 mg/ mL (140 mL)</b> |                 | 10011632 |
| 20 mg            |               |                                 | Oral (sólida)            | 10006311        |          |
| Fluvoxamina      |               | 50 mg                           | Oral (sólida)            | 10038120        |          |
|                  |               | <b>50 mg (1/2 comp. 100 mg)</b> |                          | 1000637501      |          |
|                  |               | 100 mg                          |                          | 10006375        |          |
| Paroxetina       |               | <b>10 mg (1/2 comp. 20 mg)</b>  | Oral (sólida)            | 1001233901      |          |
|                  |               | <b>20 mg</b>                    |                          | 10012339        |          |
| Sertralina       |               | 12,5 mg (1/4 comp. 50 mg)       | Oral (sólida)            | 1002578101      |          |
|                  |               | 25 mg (1/2 comp. 50 mg)         |                          | 1002578103      |          |
|                  |               | 50 mg                           |                          | 10025781        |          |
| ISRSN            |               | Venlafaxina                     | 75 mg LP                 | Oral (sólida)   | 10015036 |
|                  | <b>150 mg</b> |                                 | 10023378                 |                 |          |
| AD de Ação Mista | Mirtazapina   | 7,5 mg (1/2 comp. 15 mg)        | Oral (sólida)            | 1003270103      |          |
|                  |               | 15 mg                           |                          | 10032701        |          |
|                  |               | 30 mg                           |                          | 10006560        |          |
|                  | Reboxetina    | 4 mg                            | Oral (sólida)            | 10027526        |          |
|                  | Trazodona     | 25 mg (1/4 comp. 100 mg)        | Oral (sólida)            | 1002530801      |          |
|                  |               | 50 mg (1/2 comp. 100mg)         |                          | 1002530803      |          |
|                  |               | 100 mg                          |                          | 10025308        |          |
| A.R. Melatonina  | Agomelatina   | 25 mg                           | Oral (sólida)            | 10096127        |          |

### 3. Substituição Terapêutica e Equivalência Terapêutica

#### 3.1. Introdução

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) são responsáveis por um conjunto de atividades ligadas ao medicamento. A aquisição de medicamentos é uma das responsabilidades dos SFH, e tem como guia o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e as necessidades do doente no hospital. No entanto, a seleção de medicamentos é baseada num perfil de eficácia/segurança e custo/efetividade, assegurando a melhor terapêutica ao doente, ao menor custo possível. (106)

A grande quantidade de medicamentos disponíveis no mercado faz com que muitos doentes que dão entrada nos hospitais apresentem tratamentos crónicos com medicamentos que não estão incluídos no FHNM e, perante um episódio de internamento, o hospital pode apresentar alguma dificuldade em promover a continuidade do tratamento crónico pela ausência de um determinado medicamento. De forma a atuar perante este tipo de situações, alguns países desenvolveram Programas de Substituição Terapêutica (PST). (107; 108)

Em Portugal ainda não existem programas de substituição terapêutica, no entanto, este é um projeto ambicioso, que pretende assegurar o uso da melhor alternativa terapêutica dentro dos fármacos incluídos no formulário da instituição, possibilitando a continuidade do tratamento (terapêutica ambulatório) do doente.

Em contexto hospitalar, um Programa de Substituição Terapêutica tem como objetivo assegurar a continuidade do tratamento nos casos em que a medicação em causa não esteja disponível no hospital. A substituição terapêutica consiste na substituição de um medicamento por outro com diferente composição e do qual se espera o mesmo efeito ou superior. (106)

Este procedimento considera a existência de medicamentos clinicamente equivalentes e substituíveis entre si, definindo qual é o mais adequado para a prescrição, considerando o doente e a política do medicamento do hospital. Pretende-se assim favorecer o uso eficiente dos medicamentos e garantir a sua disponibilidade no lugar e momento oportuno, facilitando o controlo e uso racional. (109; 110; 111)

Para estabelecer a equivalência terapêutica é necessário o cumprimento de alguns requisitos de forma a garantir uma substituição segura.

### 3.1.1. Equivalentes Terapêuticos - Bases para Estabelecer a Equivalência Terapêutica

Entende-se por equivalente terapêutico um fármaco com estrutura química diferente do original, mas do qual se espera o mesmo efeito terapêutico e um perfil de efeitos adversos similar, perante a administração de doses equivalentes. (107; 109; 110)

Para estabelecer a equivalência terapêutica existem aspetos a ter em atenção que vão desde as características do medicamento à condição do doente.

- Deve pertencer ao mesmo grupo ou classe farmacoterapêutica

Os critérios para considerar um fármaco como membro de uma classe são variáveis, uma vez que não foram estabelecidos nem dados clínicos nem científicos.

A *Food and Drug Administration* (FDA) utiliza esta definição para os medicamentos com estrutura química, atividade terapêutica e perfil de efeitos adversos similar, o que corresponde a critérios muito amplos. O conceito de classe estabelecido pode ser útil em determinadas situações, mas no campo clínico não, uma vez que assumir fármacos da mesma classe como equivalentes é arriscado e considerar substituíveis entre si é errado. (110; 111; 112)

- Apresentar as mesmas indicações aprovadas e uso terapêuticos

Ao considerar dois fármacos como equivalentes terapêuticos, entende-se que é para uma condição concreta, para a qual ambos estão indicados. No entanto, o facto de dois medicamentos estarem aprovados para a mesma condição clínica não é suficiente. É necessário avaliar se demonstram eficácia e segurança similar. (110; 111; 112)

- Eficácia terapêutica equivalente

Os ensaios clínicos diretos dos fármacos constituem a melhor fonte de informação para avaliar e comparar dois fármacos, contudo, este tipo de estudos não é exigido pelas entidades reguladoras e não são do interesse da indústria pelo que nem sempre estão disponíveis. (110; 111)

- Segurança equivalente

Nalguns casos, a seleção de um medicamento baseia-se nos critérios de segurança e não de eficácia. (110)

- Valorização de dados Farmacológicos

Perante situações clínicas especiais (IR, IH, interações medicamentosas) a farmacocinética, a dose e o regime posológico tem de ser considerados na avaliação da possibilidade ou não da substituição.

### 3.1.2. Programa de Substituição Terapêutica

A substituição terapêutica surge no contexto de uma instituição que dispõe de uma Comissão de Farmácia e Terapêutica que defende uma terapia farmacológica racional e que coloca à disposição do doente a opção terapêutica mais adequada. Pelo que já foi referido, entende-se que o PST se trata de um documento resultante do trabalho de uma equipa multidisciplinar e que é aceite pelos clínicos especialistas neste tema. (107; 110)

As atividades contempladas num PST podem classificar-se em (110):

- Substituição de fármacos pela alternativa terapêutica disponível, no hospital, adaptando a dose e regime posológico;
- Suspensão de fármacos que não tenham demonstrado eficácia nos ensaios clínicos, ou que carecem de interesse terapêutico nos doentes internados;
- Continuação do tratamento com fármacos cuja substituição não é aconselhável.

### 3.1.3. Critérios de Qualidade de um Programa de Substituição Terapêutica

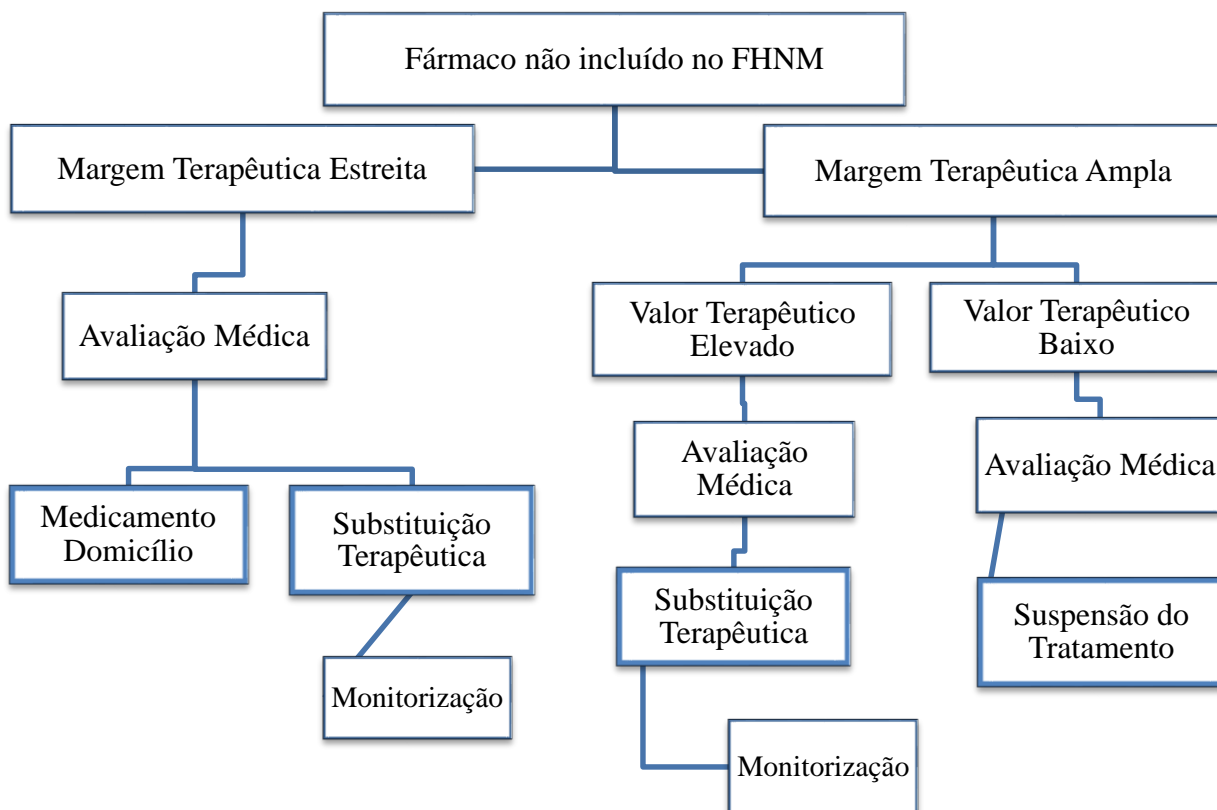
A implementação de um programa de substituição terapêutica com algum rigor, qualidade e segurança requer o cumprimento de alguns pontos (110; 111; 112):

- A equivalência terapêutica deve ser revista, discutida e aceite pela equipa responsável pela implementação de um PST;
- A comissão de farmácia e terapêutica deve rever e aprovar o documento;
- A aplicação de um PST deve realizar-se com base em procedimentos de trabalho normalizados, previamente estabelecidos e disponibilizados por escrito;
- O documento deve ser do conhecimento de todos, pelo que há necessidade de divulgação;
- Perante a necessidade de substituição terapêutica o médico deve ser informado atempadamente, de forma a avaliar a sua aplicação
- O histórico clínico do doente deve estar acessível ao farmacêutico, uma vez que algumas situações requerem a avaliação de parâmetros analíticos;
- Deve ser feito um acompanhamento e registo das reações adversas que possam ser atribuídas ao PST
- Devem ser desenvolvidos estudos clínicos sobre a prática da substituição terapêutica e a avaliação de equivalentes terapêuticos;
- É necessário realizar atualizações frequentes em função de novas publicações;
- Deve existir a possibilidade de incluir exceções.

A aplicação de PST requer o conhecimento da situação clínica do doente internado, a avaliação da duração do internamento, acompanhamento médico rigoroso, controlo dos parâmetros vitais e monitorização farmacocinética dos medicamentos com margem terapêutica estreita. O acompanhamento e supervisão do doente permitem garantir o controlo clínico e a segurança dos doentes que foram sujeitos a este tipo de intervenção. (107; 109; 110; 111; 112)

### 3.1.4. Algoritmo para a implementação de um Programa de Substituição Terapêutica

A figura 3.1 apresenta um algoritmo para a implementação de um PST, adaptado de uma publicação do Hospital Universitário de Alicante, que reflete a realidade hospitalar espanhola. Em Portugal o funcionamento hospitalar apresenta algumas diferenças, o que pode justificar a necessidade de reestruturar o esquema proposto. (106)



**Figura 3.1- Algoritmo para a implementação de um programa de substituição terapêutica.** Este algoritmo pretende orientar a decisão sobre a implementação de um PST mediante a avaliação da margem terapêutica (MT) do fármaco. Um fármaco com MT estreita pode permitir a substituição ou o recurso ao medicamento de domicílio. No entanto, um fármaco com MT ampla, se apresentar baixo valor terapêutico a decisão provável será a sua suspensão, se o valor terapêutico for elevado a avaliação médica pode aprovar a substituição terapêutica, sempre mediante a monitorização do doente. (106)

Considerando que o médico é responsável por estabelecer o tratamento do doente, a substituição terapêutica exige a avaliação e validação médica.

O farmacêutico tem um papel ativo na avaliação de equivalentes terapêuticos e na elaboração do PST, enquanto elemento da comissão de farmácia e terapêutica. O médico, perante a documentação disponível referente à possibilidade de substituição terapêutica, opta pelo melhor tratamento para o doente, uma vez que há a possibilidade de suspender a medicação, caso não apresente valor terapêutico para a condição clínica em que se encontra, ou manter a terapêutica, recorrendo à medicação de domicílio.

### 3.1.5. **Distinção entre Equivalência Terapêutica e Bioequivalência**

A equivalência terapêutica e a bioequivalência são dois tipos de estudo de equivalência que não se devem confundir. A equivalência terapêutica tem por base ensaios clínicos que pretendem demonstrar resultados equivalentes entre medicamentos diferentes do mesmo grupo terapêutico. Por sua vez, os ensaios de bioequivalência têm como objetivo evidenciar que a farmacocinética de um produto é similar a outro. (109)

Este tipo de estudos, que avalia os parâmetros farmacocinéticos, é utilizado no caso dos medicamentos genéricos que têm de mostrar bioequivalência com o medicamento de referência, que tem o mesmo princípio ativo, dose e forma farmacêutica. Os estudos de equivalência pretendem estabelecer uma equivalência e não igualdade, pelo que se assume a existência de diferenças nos tratamentos, no entanto, a diferença não apresenta significado clínico. (109)

### 3.1.6. **Reconciliação Terapêutica**

A reconciliação terapêutica é definida como uma intervenção farmacêutica que consiste na comparação entre a medicação seguida pelo doente, prévia à sua hospitalização, e a prescrição hospitalar, permitindo a deteção de eventuais erros de medicação existentes, denominados de discrepâncias. A essência deste procedimento incide na continuidade do tratamento, durante o internamento e o ajuste da terapêutica no momento da alta. (113)

Considerando que esta intervenção proporciona uma melhor gestão de recursos e da doença, com diminuição dos desperdícios que daí decorrem, é uma prática que deve estar presente nos hospitais. (113; 114)

Segundo a *NICE Safety guidance*, a ação farmacêutica na implementação de um programa de reconciliação terapêutica foi a mais bem-sucedida na prevenção de erros de medicação, pelo que, a reconciliação terapêutica é definida como uma intervenção

farmacêutica. Contudo, a evidência relacionada com a reconciliação terapêutica é frágil pelo que há necessidade de avaliar vários critérios envolvidos nesta prática de forma a estabelecer um “guia prático”. A primeira estratégia a desenvolver passa pela forma como se obtém informação sobre a medicação que a pessoa faz. A medicação prescrita nas unidades de saúde primárias devia estar acessível nos hospitais, no entanto, esta informação não constitui uma fonte segura da medicação que o doente está realmente a fazer. A obtenção deste tipo de informação requer o desenvolvimento de uma estratégia eficaz. (113; 114; 115)

A equivalência terapêutica surge no contexto da reconciliação terapêutica, contribuindo para a continuidade do tratamento. A implementação de um programa de substituição terapêutica justifica-se pelo elevado número de medicamentos da mesma classe que se comercializa, em detrimento do menor número de fármacos disponível no hospital.

A substituição terapêutica, como qualquer política do medicamento, tem responsabilidades associadas, riscos e desafios. Apesar de este procedimento apresentar como terapêutica final a melhor alternativa disponível no hospital, está na origem de alguma polémica. Alguns autores defendem que este tipo de intervenções não promove o uso da melhor alternativa terapêutica mas defende o uso da alternativa mais barata. (112; 113; 114)

### **3.2.Objetivo**

Este estudo teve como objetivo avaliar a possibilidade de equivalência terapêutica de antidepressivos e estabelecer uma proposta de programa de substituição terapêutica a implementar no CHBA. Considerando que a substituição terapêutica surge no contexto da reconciliação terapêutica, este trabalho tem como objetivo explorar esta prática enquanto intervenção farmacêutica em contexto hospitalar.

### 3.3. Metodologia

A elaboração do presente trabalho teve por base uma pesquisa bibliográfica e comparação de conteúdos. Esta pesquisa foi realizada na sua maioria via internet, com recurso a várias bases de dados eletrónicas, que incluem *B-On* e *Pubmed*, e algumas entidades como *American Psychiatric Association*, *World Psychiatric Association*, *World Health Organization* e a *Sociedade espanhola de Farmácia Hospitalar*.

Esta pesquisa foi realizada no período entre Março de 2013 e Setembro de 2013, sendo que as palavras-chave utilizadas na pesquisa foram “depressive disorder”, “therapeutic equivalents”, “therapeutic interchange program”, “antidepressants”, “treatment of depressive disorder”.

A realização deste trabalho também teve como base a consulta de diversas obras e *sites* académicos.

No final foram selecionados 125 referências bibliográficas, nas quais os artigos pesquisados foram publicados entre 1980 e 2013.

Os resultados apresentados sobre equivalência terapêutica são fundamentados em artigos científicos que apresentam evidência clínica, que estabeleceram a equivalência terapêutica mediante os critérios apresentados no capítulo três – substituição terapêutica.

### 3.4. Resultados

A substituição terapêutica parece ser um procedimento recente, no entanto a prática de dispensar alternativas terapêuticas aos medicamentos prescritos tem registo desde a década de 80, nos Estados Unidos. Desde então, os Programas de Substituição Terapêutica (PST) constituem uma prática cada vez mais regular nos hospitais. No entanto, em Portugal, a substituição terapêutica não é uma prática utilizada. (109)

Os resultados da revisão bibliográfica mostram que em Espanha alguns hospitais têm programas de substituição terapêutica que contemplam os seguintes grupos terapêuticos: inibidores das bombas de prótons; antagonistas dos recetores de angiotensina II; inibidores da enzima conversora de angiotensina; estatinas, antidiabéticos orais, anti-inflamatórios não esteroides. (109)

Relativamente à equivalência terapêutica de antidepressivos, as opiniões dividem-se. Muitos autores defendem que os antidepressivos pertencem ao grupo de fármacos que não é aconselhável alterar. Há um reforço desta posição quando há referência de que as patologias

que apresentam alguma dificuldade no seu controlo devem evitar a substituição terapêutica, como é o caso das patologias psiquiátricas. (106; 109; 116; 117; 118; 119)

No entanto, existem publicações que exploram a equivalência terapêutica de antidepressivos, que é apresentada nos quadros 3.1 e 3.2. (106; 120; 121; 122; 123; 124; 125)

**Quadro 3.1 – Antidepressivos com possibilidade de substituição terapêutica e respetivo equivalente terapêutico** (106; 120; 121; 122; 123; 124; 125)

| <b>Classe</b>                        | <b>Fármaco</b>           | <b>Equivalente Terapêutico</b> |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| <b>Antidepressivos de ação Mista</b> | Mianserina               | Trazodona                      |
|                                      | Mirtazapina              | Trazodona                      |
| <b>ISRS</b>                          | Escitalopram             | Citalopram                     |
|                                      | Fluvoxamina <sup>a</sup> | Fluoxetina; Citalopram         |
|                                      | Paroxetina               | Fluoxetina                     |
|                                      | Sertralina <sup>a</sup>  | Fluoxetina; Citalopram         |
| <b>ISRSN</b>                         | Duloxetina               | Venlafaxina                    |

<sup>a</sup> A substituição por citalopram (em vez de fluoxetina) deve ocorrer quando é verificada a possibilidade de interações mediadas pelo CYP450.

**Quadro 3.2 – Equivalência terapêutica de antidepressivos (106; 120; 121; 122; 123; 124; 125)**

|                                  |                     |     | Equivalente Terapêutico (mg) |     |            |    |    |            |    |             |     |   |
|----------------------------------|---------------------|-----|------------------------------|-----|------------|----|----|------------|----|-------------|-----|---|
|                                  |                     |     | Trazodona <sup>a</sup>       |     | Citalopram |    |    | Fluoxetina |    | Venlafaxina |     |   |
|                                  |                     |     | 150                          | 300 | 10         | 20 | 30 | 20         | 40 | 75          | 150 |   |
| <b>Fármaco a Substituir (mg)</b> | <b>Mianserina</b>   | 30  | ≡                            | -   | -          | -  | -  | -          | -  | -           | -   | - |
|                                  | <b>Mirtazapina</b>  | 15  | ≡                            | -   | -          | -  | -  | -          | -  | -           | -   | - |
|                                  |                     | 30  | -                            | ≡   | -          | -  | -  | -          | -  | -           | -   | - |
|                                  | <b>Escitalopram</b> | 5   | -                            | -   | ≡          | -  | -  | -          | -  | -           | -   | - |
|                                  |                     | 10  | -                            | -   | -          | ≡  | -  | -          | -  | -           | -   | - |
|                                  |                     | 15  | -                            | -   | -          | -  | ≡  | -          | -  | -           | -   | - |
|                                  | <b>Fluvoxamina</b>  | 50  | -                            | -   | ≡          | -  | -  | -          | -  | -           | -   | - |
|                                  |                     | 100 | -                            | -   | -          | ≡  | -  | ≡          | -  | -           | -   | - |
|                                  |                     | 200 | -                            | -   | -          | -  | ≡  | -          | ≡  | -           | -   | - |
|                                  | <b>Sertralina</b>   | 25  | -                            | -   | ≡          | -  | -  | -          | -  | -           | -   | - |
|                                  |                     | 50  | -                            | -   | -          | ≡  | -  | ≡          | -  | -           | -   | - |
|                                  |                     | 100 | -                            | -   | -          | -  | ≡  | -          | ≡  | -           | -   | - |
|                                  | <b>Paroxetina</b>   | 20  | -                            | -   | -          | -  | -  | ≡          | -  | -           | -   | - |
|                                  |                     | 40  | -                            | -   | -          | -  | -  | -          | ≡  | -           | -   | - |
|                                  | <b>Duloxetina</b>   | 30  | -                            | -   | -          | -  | -  | -          | -  | ≡           | -   | - |
|                                  |                     | 60  | -                            | -   | -          | -  | -  | -          | -  | -           | -   | ≡ |

≡ equivalente; - não são equivalentes

<sup>a</sup> A substituição com trazodona deve iniciar-se com uma dose única de 50 mg preferencialmente à noite, com aumento progressivo nos 3-4 dias seguintes.

Como já foi referido anteriormente, a aplicação de PST em meio hospitalar é feita mediante a avaliação de vários critérios. Considerando o grupo dos antidepressivos, há fatores que devem ser analisados antes de estabelecer um regime de substituição. (106; 108)

- Urgência – É necessário avaliar a condição psiquiátrica do doente e perceber a urgência da substituição ou se esta é desaconselhada;
- Dose - avaliar a necessidade de ajustar a dose e a posologia do antidepressivo atual;
- Farmacologia – comparar o mecanismo de ação e a farmacocinética dos dois antidepressivos;
- Avaliação dos efeitos secundários.

A associação pontual de antidepressivos pode desencadear alguns tipos de reações adversas, que pela sua gravidade podem desde logo, inviabilizar a aplicação de um PST. (106)

Potenciais efeitos adversos associados ao PST de antidepressivos:

- Síndrome de abstinência do antidepressivo inicial;
- Síndrome Serotoninérgico;
- Interações farmacológicas entre antidepressivos;
- Interações com outro tipo de medicação (doente polimedicados)

A criação de um programa de substituição terapêutica requer um ajuste à realidade do hospital, ou seja, é necessário considerar a medicação que o hospital tem disponível.

Desta forma, cruzando a informação do quadro 2.10 (medicação disponível no CHBA) e do quadro 3.2 (equivalência terapêutica), obtemos um quadro que permite avaliar a possibilidade de equivalência terapêutica entre a medicação antidepressiva que o doente faz e a medicação disponível no CHBA.

**Quadro 3.3 – Equivalência terapêutica entre os antidepressivos disponíveis no mercado português e os antidepressivos do CHBA**

| Classe                  | Fármaco                     | Doses                       | Equivalência | Equivalente Terapêutico  | Dose Equivalente |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|--------------------------|------------------|
| <b>IMAO</b>             | Moclobemida                 | 150   300 mg                | Não          | -                        | -                |
|                         | Pirlindol                   | 50 mg                       | Não          | -                        | -                |
| <b>Tricíclicos</b>      | Amitriptilina               | 10 25 50 75 mg              | Não          | -                        | -                |
|                         | Amitriptilina + Perfenazina | 10 + 2   25 + 2   25 + 4 mg | Não          | -                        | -                |
|                         | Clomipramina                | 10  25  75 mg               | Não          | -                        | -                |
|                         | Dosulepina                  | 75 mg                       | Não          | -                        | -                |
|                         | Imipramina                  | 10  25 mg                   | Não          | -                        | -                |
|                         | Maprotilina                 | 10 25 50 75 mg              | Não          | -                        | -                |
|                         | Nortriptilina               | 25 mg                       | Não          | -                        | -                |
|                         | Trimipramina                | 25   100 mg                 | Não          | -                        | -                |
| <b>ISRS</b>             | Citalopram                  | 10   20   40 mg             | -            | -                        | -                |
|                         | Escitalopram                | 10 mg                       | Sim          | Citalopram               | 20 mg            |
|                         |                             | 20 mg                       |              |                          | 40 mg            |
|                         | Fluoxetina                  | 20 mg                       | -            | -                        | -                |
|                         | Fluvoxamina                 | 50 mg                       | Sim          | Citalopram               | 10 mg            |
|                         |                             | 100 mg                      |              | Citalopram<br>Fluoxetina | 20 mg            |
|                         | Paroxetina                  | 20 mg                       | Sim          | Fluoxetina               | 20 mg            |
|                         | Sertralina                  | 50 mg                       | Sim          | Citalopram<br>Fluoxetina | 20 mg            |
|                         |                             | 100 mg                      |              | Citalopram<br>Fluoxetina | 40 mg            |
|                         | <b>ISRSN</b>                | Duloxetina                  | 30 mg        | Sim                      | Venlafaxina      |
| 60 mg                   |                             |                             | 150 mg       |                          |                  |
| Milnaciprano            |                             | 25   50 mg                  | Não          | -                        | -                |
| Venlafaxina             | 37,5   75   150   225 mg    | -                           | -            | -                        |                  |
| <b>AD de Ação Mista</b> | Mianserina                  | 30 mg                       | Sim          | Trazodona                | 150 mg           |
|                         | Mirtazapina                 | 15 mg                       | Sim          | Trazodona                | 150 mg           |
|                         |                             | 30 mg                       |              |                          | 300 mg           |
|                         | Reboxetina                  | 4 mg                        | Não          | -                        | -                |
| Trazodona               | 100   150 mg                | -                           | -            | -                        |                  |
| <b>A.R.M.</b>           | Agomelatina                 | 25 mg                       | Não          | -                        | -                |
| <b>Outros</b>           | Oxitriptano                 | 100 mg                      | Não          | -                        | -                |
|                         | Tianeptina                  | 12,5 mg                     | Não          | -                        | -                |

Considerando a equivalência terapêutica, é possível reavaliar a terapêutica antidepressiva disponível no hospital, contribuindo para uma gestão mais eficiente. O quadro seguinte apresenta uma proposta para os antidepressivos disponíveis neste hospital. Esta proposta está dependente da aprovação da introdução do citalopram, pela CFT, que pode ser fundamentada pelo elevado consumo de citalopram e escitalopram em ambulatório associado ao facto de apresentar um maior número de equivalência, incluindo a equivalência com escitalopram.

**Quadro 3.4 - Proposta de terapêutica antidepressiva para o CHBA, mediante a avaliação da equivalência terapêutica**

| Classe                 | Fármaco       | Dose             | Via de Administração | Equivalência com:                                       |
|------------------------|---------------|------------------|----------------------|---|
| <b>Tricíclicos</b>     | Amitriptilina | 10   25 mg       | Oral (sólida)        | -   |
|                        | Clomipramina  | 25 mg            | Oral (sólida)        | -   |
|                        | Maprotilina   | 25   75 mg       | Oral (sólida)        | -   |
| <b>ISRS</b>            | Citalopram    | 10   20   40 mg  | Oral (sólida)        | Escitalopram;<br>Fluvoxamina, Paroxetina;<br>Sertralina |
|                        | Fluoxetina    | 20 mg            | Oral (sólida)        | Fluvoxamina; Paroxetina                                 |
| <b>ISRSN</b>           | Venlafaxina   | 75 mg LP         | Oral (sólida)        | Duloxetina  |
| <b>AD Ação Mista</b>   | Reboxetina    | 4 mg             | Oral (sólida)        | Mianserina; Mirtazapina                                 |
|                        | Trazodona     | 25   50   100 mg | Oral (sólida)        | -   |
| <b>A.R. Melatonina</b> | Agomelatina   | 25 mg            | Oral (sólida)        | -   |

### 3.5. Discussão

Os resultados mostram que os antidepressivos citalopram, fluoxetina, trazodona e venlafaxina são os únicos que até ao momento revelam a possibilidade de estabelecer equivalência terapêutica. Dentro deste grupo, a fluoxetina apresenta algumas limitações pelo risco de interações mediadas pelo citocromo P450, sugerindo o citalopram como alternativa de substituição.

O ajuste da dose é um dos parâmetros a ter sempre presente na equivalência terapêutica de modo a evitar episódios de sobredosagem.

Os dados apresentados nos quadros 3.1 e 3.2 demonstram que este tipo de intervenção necessita de investigação. São necessário mais estudos e mais ensaios clínicos que comprovem a possibilidade de substituição garantindo a segurança do doente. No entanto, este tipo de investigação não é promovida porque a informação resultante não apresenta benefícios para a indústria farmacêutica. Para além disso, os ensaios para este tipo de avaliação são mais exigentes e requerem uma amostra muito maior, o que dificulta a sua concretização.

O tratamento da depressão é complexo, não só pela exigência de uma prescrição individualizada, mas também devido aos resultados terapêuticos não serem imediatos, facto relacionado com a farmacocinética do fármaco que pode constituir um obstáculo à substituição terapêutica devido ao risco de interações.

A dificuldade da implementação de um programa deste tipo é evidente para os casos particulares apresentados (gravidez, amamentação, insuficientes renais e insuficientes hepáticos), uma vez que a prescrição exige a avaliação de vários parâmetros. Estes doentes apresentam duas condições clínicas com elevada complexidade, e perante os resultados apresentados, o procedimento mais correto será manter a terapêutica do doente, assegurando a sua estabilidade.

A complexidade da medicação psiquiátrica faz com que muitos profissionais de saúde defendam que este tipo de medicação não deve ser alvo de alterações.

Considerando a informação sobre a equivalência de antidepressivos e os dados referentes à medicação disponível no CHBA, foi possível elaborar uma proposta de equivalência terapêutica de antidepressivos para este hospital, considerando a medicação depressiva no mercado.

A possibilidade de equivalência permite reduzir o número de antidepressivos disponíveis no CHBA, favorecendo uma gestão mais eficiente. O quadro 3.4 constitui uma proposta de revisão da terapêutica antidepressiva, que permite reduzir os custos associados a

este grupo terapêutico. A autorização da CFT à introdução do citalopram, permitiria reduzir sete antidepressivos da totalidade disponível no CHBA. Uma proposta deste género requer a avaliação da CFT.

Considerando a fusão do CHBA com o Hospital Central de Faro, um dos procedimentos a decorrer exige a revisão da terapêutica disponível em cada hospital e a adaptação à nova realidade que é o Centro Hospitalar do Algarve. Perante esta condição, o quadro 3.4 constitui apenas uma proposta que mediante a apresentação de mais ensaios clínicos pode ter um contributo positivo na adaptação da terapêutica psiquiátrica do “novo” centro hospitalar. No entanto, esta possibilidade de avaliação deve ter em consideração que os dados obtidos sobre a equivalência terapêutica de antidepressivos foram reduzidos, facto que constituiu uma limitação no desenvolvimento deste trabalho. Deste modo a apresentação efetiva de um programa de substituição terapêutica possível exige mais estudos.

Contudo, existem outros grupos farmacoterapêuticos (IBP, IECAs, AINEs) que podem constituir uma opção mais válida para a criação de programas de substituição terapêutica, contribuindo para uma gestão mais eficiente do medicamento a nível hospitalar.

A reconciliação terapêutica é uma intervenção que deve ser apresentada e implementada nos hospitais, de forma a valorizar e avaliar a medicação que o doente faz, atuando ao nível da prevenção de reações adversas consequentes de erros de medicação.

A substituição terapêutica surge no âmbito da reconciliação terapêutica, uma vez que pretende ajustar a medicação de ambulatório que o doente faz habitualmente à medicação disponível no hospital, garantindo a melhor opção terapêutica ao doente ao mesmo tempo que possibilita a continuidade do tratamento. No entanto, esta prática é muitas vezes desnecessária pelo recurso ao “medicamento de domicílio”. A população portuguesa é uma população envelhecida e polimedicada, que na maioria das vezes desconhece a medicação que faz, estabelecendo apenas a associação à cor ou forma dos medicamentos ao problema de saúde que têm. Perante isto, o médico mantém a terapêutica de domicílio de forma a que o doente esteja consciente da continuidade do tratamento sem correr o risco de duplicar medicação.

A implementação de um programa deste tipo requer a avaliação de vários parâmetros, considerando a estabilidade e evolução positiva do quadro clínico do doente como critérios fundamentais. Perante isto, a decisão final da implementação de um programa de substituição terapêutica será sempre do médico.

Atendendo à complexidade da depressão e da terapêutica farmacológica em causa, é importante referir que a escassez de literatura sobre a equivalência terapêutica de

antidepressivos constituiu uma limitação a este trabalho, influenciando os resultados apresentados que exigem mais estudos, mais ensaios clínicos de forma a fundamentar este tipo de prática.

### 3.6. Conclusão

A elevada prevalência da depressão aumenta a possibilidade de um doente internando contemplar na sua medicação de ambulatório habitual terapêutica antidepressiva. Perante isto, e pelo facto do hospital (CHBA) não apresentar toda a medicação disponível no mercado surgiu a necessidade de avaliar a possibilidade de equivalência terapêutica. No entanto, a substituição de antidepressivos é controversa, já que muitos autores defendem que este tipo de medicação não deve ser alterado.

Os resultados obtidos permitem apresentar o citalopram, a fluoxetina, a trazodona e venlafaxina como os antidepressivos com potencial para estabelecer equivalência terapêutica. Contudo, a divergência presente nos vários artigos sobre a equivalência de antidepressivos, associada à complexidade que envolve este distúrbio, inviabilizam a implementação de um programa de substituição terapêutica com a segurança que é exigida. São necessários mais estudos que contemplem ensaios clínicos de forma a fundamentar esta prática clínica.

A substituição terapêutica é uma intervenção que deve ser explorada, considerando o potencial positivo que apresenta na gestão do medicamento, garantido sempre a melhor terapêutica ao doente.

## Bibliografia

1. Carvalho AA, Nogueira PJ, Silva AJ, Rosa MV, Alves MI, Afonso D, et al. Portugal – Saúde em Números – 2013. Lisboa: Direção Geral de Saúde, 2013
2. World Health Organization. Health Topics: Depression, WHO 2013. Disponível na internet: <http://www.emro.who.int/health-topics/depression/>
3. World Health Organization. Fact Sheet N° 369: Depression, Outubro de 2012. WHO 2013. Disponível na internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
4. World Psychiatric Association. Public Education: Mood Disorders, WPA, Julho de 2011. Disponível na internet: [http://www.wpanet.org/detail.php?section\\_id=12&content\\_id=1096](http://www.wpanet.org/detail.php?section_id=12&content_id=1096)
5. Despacho de 3 de Janeiro de 2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, Programas de Saúde Prioritários a desenvolver pela DGS; Janeiro de 2012. Disponível na internet: <http://www.dgs.pt>
6. Rcmpharma, 25 de Janeiro de 2013. “*Portugueses compraram mais de 20 mil embalagens de antidepressivos por dia*”, rcmpharma, Janeiro de 2013. Disponível na internet: <http://www.rcmpharma.com/actualidade/medicamentos/25-01-13/portugueses-compraram-20-mil-embalagens-de-antidepressivos-por-dia>
7. Cordeiro, J.C.. Manual de Psiquiatria, Fundação Calouste Gulbenkian; Oficinas António Coelho Dias, SA. Lisboa: Junho de 2002
8. National Institute of Mental Health. What is Depression?. U.S. Department of Health, and Human Services, NIH Publication N° 11-3561, 2011. Disponível na internet: <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/depression/index.shtml>
9. Del Porto, J.A.. Conceito e Diagnóstico, Revista Brasileira de Psiquiatria, Vol. 21, Maio de 1999. Disponível na internet: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44461999000500003](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000500003)
10. World Federation for Mental Health. Depression: A Global Crisis. World Mental Health day. USA: October 2012; 9-13
11. Direção Geral de Saúde. Censo Psiquiátrico de 2001, Síntese dos Resultados Preliminares. Ministério da Saúde 2001. Disponível na internet: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006006.pdf>

12. European Depression Association. Impact and Burden of Depression. EDA, 2013. Disponível na internet: <http://www.europeandepressionday.com/burden.html>
13. Murray CJL, Lopez AD. Global Health Statistics: A compendium of Incidence, Prevalence Mortality, Estimates for over 200 Conditions. Cambridge, MA, World Health Organization / Harvard School of Public Health / World Bank (global Burden of Disease and Injury Series, volume II), 1996.
14. Hubel, Michael. Prevention of Depression and Suicide – Make it Happen, Comissão Europeia, Ministério da Saúde Húngaro, Budapeste 2009. Disponível na internet: [http://ec.europa.eu/health/mental\\_health/docs/ev\\_20091210\\_co01\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/mental_health/docs/ev_20091210_co01_en.pdf)
15. BBC News Health. Depression up ‘by half a milion, BBC News Health, Outubro de 2012. Disponível na internet: <http://www.bbc.co.uk/news/health-19967037>
16. Rodda, Joanne et al. The old age psychiatry handbook: a practical guide. Chichester: John Wiley & Sons, 2008.
17. Observatório Português dos Sistemas de Saúde. Relatório de Primavera 2013 – duas faces da saúde, OPSS (ENSP, CEISUC, EU, FFUL), 2013. Disponível na internet: <http://www.observaport.org/sites/observaport.org/files/RelatorioPrimavera2013.pdf>
18. Campos, Alexandra e LUSA. Portugueses compram 75 mil embalagens de medicamentos psicotrópicos por dia, Público 2013, Comunicação Social, Setembro de 2013. Disponível na internet: <http://www.publico.pt/sociedade/noticia/portugueses-consomem-75-mil-embalagens-de-medicamentos-psicotropicos-por-dia-1606868>
19. Plano Nacional de Saúde 2012 – 2016, Eixos e Estratégias para o Sistema de Saúde, PNS, DGS, 2012-2016
20. Coordenação Nacional para a Saúde Mental, Plano Nacional da Saúde Mental 2007-2016, Ministério da Saúde, Alto Comissariado, Lisboa 2008. Disponível na internet: [http://www.adeb.pt/destaque/legislacao/cnsm\\_planonacionalsaudemental2007-2016\\_\\_resumoexecutivo.pdf](http://www.adeb.pt/destaque/legislacao/cnsm_planonacionalsaudemental2007-2016__resumoexecutivo.pdf)
21. Guimarães, Serafim et al. Terapêutico Medicamentosa e suas bases farmacológicas. Manual de farmacologia e farmacoterapia. 5ª Edição. Porto editora, 2006.
22. Fancher, Tonya L. et al. In the clinic Depression, Annals of Internal Medicine, American College of Physicians, Maio de 2010.
23. Del Porto, J.A. Conceito e Diagnóstico, Revista Brasileira de Psiquiatria, Vol. 21, Maio de 1999.

24. Suênia. Psicotrópicos e Dependência – Neurotransmissor. PBworks 2006. Disponível na internet: <http://proavirtualg10.pbworks.com/w/page/18664279/Neurotransmissor>
25. Galecka, Elzbieta, et al. Single nucleotide polymorphism of NR3C1 gene and recurrent depressive disorder in population of Poland. *Molecular Biology Reports*, Springer, Fevereiro de 2013
26. Green, E. K. et al. The Bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, Nature Publishing Group, Outubro de 2010. Disponível na internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3011210/>
27. McMahan, Francis J. et al. Meta-analysis of genome-wide association data detects a risk locus for major depressive disorder on chromosome 3p21.1. *Nature Genetics*, NIH Public Access, Fevereiro 2010. Disponível na internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2854040/?report=reader#!po=10.0000>
28. Pereira, Jorge Mota et al. Depressão, Genética, e Exercício Físico, Universidade do Minho e Universidade do Porto, Dezembro de 2010. Disponível na internet: <http://venceradepressao.com/estudos/Poster.pdf>
29. Correia, Raquel. Perturbações do Humor. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Apresentação 5º ano – Psiquiatria e Saúde Mental, 2012. Disponível na internet: [http://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CC8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fsigarra.up.pt%2Ffmup%2Fpt%2Fconteudos\\_service.conteudos\\_cont%3Fpct\\_id%3D20190%26pv\\_cod%3D10hYLPa4rsIL&ei=c9ZEUubbG4OphAfaqYGQDg&usg=AFQjCNGsSGqpWZqbPkbQGXIIf\\_bAIAILj8w&sig2=ns9Bymqhp\\_TgklInNLJcXA](http://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CC8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fsigarra.up.pt%2Ffmup%2Fpt%2Fconteudos_service.conteudos_cont%3Fpct_id%3D20190%26pv_cod%3D10hYLPa4rsIL&ei=c9ZEUubbG4OphAfaqYGQDg&usg=AFQjCNGsSGqpWZqbPkbQGXIIf_bAIAILj8w&sig2=ns9Bymqhp_TgklInNLJcXA)
30. Gruenberg, Alan M. et al. Classification of Depression: Research and Diagnostic Criteria: DSM – IV and ICD – 10. *Biology of Depression, From Novel Insights to Therapeutic Strategies*, 2005, Julio Licinio e Ma-li Wong
31. Paykel, E.S. The Classification of Depression, *Br. J. Pharmac.*, 1983, 15; The Macmillan Press Ltd, 1983.
32. Visão. Conheça cinco das novas doenças da Bíblia Psiquiátrica. Visão Grupo Impresa, Maio de 2013. Disponível na internet: <http://visao.sapo.pt/conheca-cinco-das-novas-doencas-da-biblia-da-psiquiatria=f730206>
33. Katzung, Bertam G. *Farmacologia Básica e Clínica*. 10ª Edição, Mcgraw-Hill Interamericana, 2010.

34. M. Nicolau, Paulo F. DSM-IV – Psiquiatria Geral, 2003. Disponível na internet: <http://www.psiquiatriageral.com.br/dsm4/index.htm>
35. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. WHO, 2010. Disponível na internet: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/F30-F39>
36. DSM – 5 Development. Recent Updates to Propose Revisions of DSM – V. American Psychiatric Association, 2013. Disponível na internet: <http://www.dsm5.org/Pages/RecentUpdates.aspx>
37. American Psychiatric Association. Preface – DSM – 5 Classification. APA, 2013, American Psychiatric Publishing. Disponível na internet: [http://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CDEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.psychiatry.org%2Ffile%2520Library%2Fpractice%2FDSM%2FDSM-5%2FDSM-5-TOC.pdf&ei=KeNEUrOuFoyjhgf5uIHwBw&usg=AFQjCNHUxPoDC4WN8NHZSzsjoQgH87Rk6w&sig2=yAWtmuM3S-\\_vazpQdAaxYw&bvm=bv.53217764,d.ZG4](http://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CDEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.psychiatry.org%2Ffile%2520Library%2Fpractice%2FDSM%2FDSM-5%2FDSM-5-TOC.pdf&ei=KeNEUrOuFoyjhgf5uIHwBw&usg=AFQjCNHUxPoDC4WN8NHZSzsjoQgH87Rk6w&sig2=yAWtmuM3S-_vazpQdAaxYw&bvm=bv.53217764,d.ZG4)
38. Souza, Fabio. Tratamento da Depressão. Revista Brasileira Psiquiátrica, vol. 21, 1999. Disponível na internet: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44461999000500005&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44461999000500005&script=sci_arttext)
39. Armstong, Carrie. APA Releases Guideline on Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. Practice Guidelines, American Academy of Family Physicians, 2011. Disponível na internet: <http://www.aafp.org/afp/2011/0515/p1219.html>
40. Shelton RC, Osuntokun O, Heinloth AN, Corya SA. Therapeutic options for Treatment – Resistant Depression. CNS Drug, February 2010, Volume 24.
41. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. APA: 3ª Edição, Maio de 2010.
42. Kennedy SH, A Review of Antidepressant Therapy in Primary Care: Current Practices and Future Directions. The Primary Care Companion for CNS Disorders. Dezembro de 2012.
43. Norma da Direção Geral de Saúde N° 034/2012, Terapêutica Farmacológica da Depressão major e da sua Recorrência no Adulto, 2012. Disponível na internet: <http://www.dgs.pt/?mid=5005&codigoms=0&cn=7467AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA>
44. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. J Clin Psychiatry, 1991.

45. Fleck, Marcelo P. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, vol. 31, Maio de 2009. Disponível na internet: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462009000500003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462009000500003&script=sci_arttext)
46. Gartlehner, Gerald et al. Comparative Benefits and Harms of Second – Generation Antidepressants for Treating Major Depressive Disorder. *American College of Physicians*. Editor's Note, 2001
47. Qaseem, Amir et al. Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians, *Annals of Internal Medicine*, vol.149, Nº10, 2008, American College of Physicians
48. Ordem dos Farmacêuticos. Normas de Orientação Terapêutica – Depressão Major, Normas de Orientação Terapêutica. OF, Outubro 2011.
49. Moreno, Ricardo et al. Psicofarmacologia de Antidepressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, vol. 21, Maio 1999
50. Brunton, Laurence L. et al. Goodman & Gilman – As bases Farmacológicas da Terapêutica, 10ª Edição, McGraw Hill, 2006.
51. *Prontuário Terapêutico*, 11ª Edição – Ministério da Saúde, INFARMED, 2013 Disponível na internet: [http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob\\_page.show?\\_docname=8944263.PDF](http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob_page.show?_docname=8944263.PDF)
52. CSID:4087, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4087.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013), Royal Society of Chemistry, Londres, Reino Unido, 2013.
53. ChemNet. Pirlindole. Global Chemical Network, Zhejiang NetSun Co; China, 1997. Disponível na internet: <http://www.chemnet.com/dict/dict--60762-57-4--pt.html>
54. Bieber, Caio Rocha. Inibidores das Enzimas MAO. *Neuro Med 92 Blog*, 2011. Disponível na internet: <http://neuromed92.blogspot.pt/2011/01/inibidores-das-enzimas-mao.html>
55. CSID:2075, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2075.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013) Royal Society of Chemistry, Londres, Reino Unido, 2013
56. CSID:2699, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2699.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013), Royal Society of Chemistry, Londres, Reino Unido, 2013
57. CSID:3568, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.3568.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013), Royal Society of Chemistry, Londres, Reino Unido, 2013

58. CSID:4384, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4384.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013), Royal Society of Chemistry, Londres, Reino Unido, 2013
59. CSID:5382, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5382.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013), Royal Society of Chemistry, Londres, Reino Unido, 2013
60. Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. American College of Neuropsychopharmacology, Philadelphia 2002
61. CSID:2669, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2669.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013), Royal Society of Chemistry, Londres, Reino Unido, 2013
62. CSID:129277, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.129277.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013), Royal Society of Chemistry Londres, Reino Unido, 2013
63. CSID:3269, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.3269.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013), Royal Society of Chemistry Londres, Reino Unido, 2013
64. CSID:4481878, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4481878.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013), Royal Society of Chemistry Londres, Reino Unido, 2013
65. CSID:39888, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.39888.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013), Royal Society of Chemistry Londres, Reino Unido, 2013
66. CSID:61881, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.61881.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013), Royal Society of Chemistry Londres, Reino Unido, 2013
67. Lattimore, Keri, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Use during Pregnancy and Effects on the Fetus and Newborn: A Meta-Analysis. Journal of Perinatology, Julho de 2005. Disponível na internet: [http://www.nature.com/jp/journal/v25/n9/fig\\_tab/7211352f1.html](http://www.nature.com/jp/journal/v25/n9/fig_tab/7211352f1.html)
68. Resumo das Características do Medicamento Citalopram Azevedos®. Infarmed, Dezembro de 2011. Disponível na internet: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=41852&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41852&tipo_doc=rcm)
69. Resumo das Características do Medicamento Escitalopram Marfrava®. Infarmed, Maio de 2012. Disponível na internet: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=53342&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53342&tipo_doc=rcm)

70. CSID:54822, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.54822.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013), Royal Society of Chemistry Londres, Reino Unido, 2013
71. CSID:9797657, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.9797657.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013), Royal Society of Chemistry, Londres, Reino Unido, 2013
72. CSID:5454, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5454.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013), Royal Society of Chemistry, Londres, Reino Unido, 2013
73. CSID:4040, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4040.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013), Royal Society of Chemistry, Londres, Reino Unido, 2013
74. CSID:4060, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4060.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013), Royal Society of Chemistry, Londres, Reino Unido, 2013
75. CSID:5332, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5332.html> (acedido a 14 de Outubro de 2013), Royal Society of Chemistry, Londres, Reino Unido, 2013.
76. European Medicines Agency, EPAR Summary “Valdoxan” (Agomelatina), 2012. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000915/WC500046224.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000915/WC500046224.pdf)
77. Duarte, Mélanie. Estudo Observacional do perfil de Reações Adversas à agomelatina. Universidade de Coimbra, Dissertação de tese de Mestrado em 2012. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/22069/1/M%C3%A9lanie%20Duarte%20-%20Vers%C3%A3o%20digital.pdf>
78. Servier Laboratories (AUST) PTY, LTD. Valdoxan® – Product Information. Medicines Information; 2013. Disponível na Internet: <http://secure.healthlinks.net.au/content/servier/pi.cfm?product=sepvaldx>
79. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento Alacre® (Hipericão), Infarmed, 2008. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=31101&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31101&tipo_doc=rcm)
80. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento “Priadel®” (Lítio), Infarmed, 2011. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=30076&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30076&tipo_doc=rcm)
81. Parsey, Ramin, et al (2009). Understanding the Mechanism of Action of Lithium and the pathophysiology of Bipolar Disorder with molecular Imaging of Serotonin System.

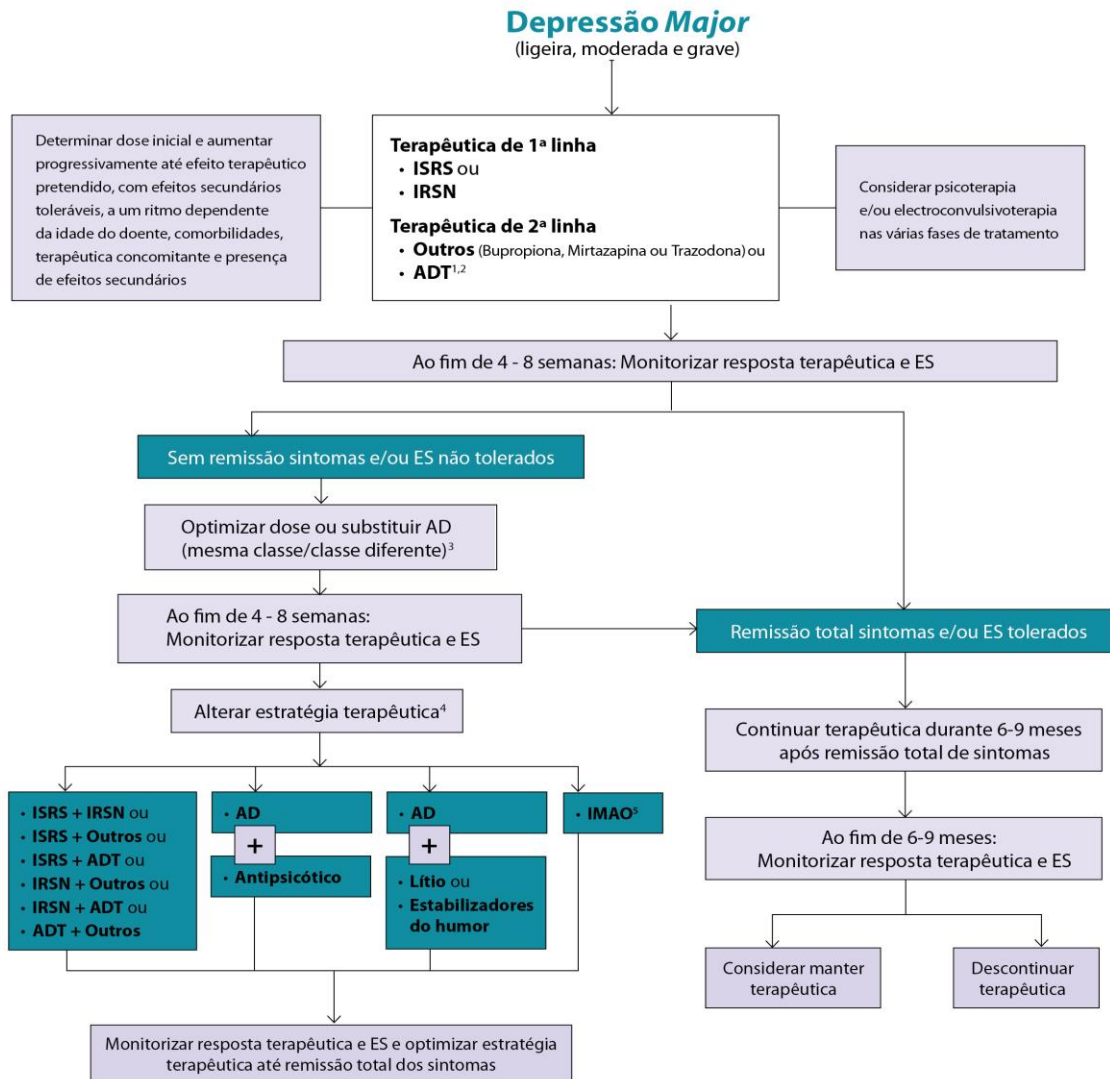
- College of Physicians and Surgeons of Columbia University, June 2009. Disponível em: <http://www.dana.org/grants/imaging/detail.aspx?id=22716>
82. Belmmarer, R. et al (2009). Bipolar Disorder: Neurochemistry and drug Mechanisms, *Discovery Medicine*, Julho de 2009
83. Negrão, M. Transtornos do Humor I. ORGONE, *Psicologia Clínica*. Disponível em: [http://www.orgone.com.br/a\\_thumor1.html](http://www.orgone.com.br/a_thumor1.html)
84. Einarson, Adrienne. Antidepressant use during pregnancy. *Canadian Family Physicians*, vol 59, 2013. Disponível em: <http://www.cfp.ca/content/59/9/941.full.pdf+html>
85. Grigoriadis, Sophie. Antidepressant Exposure during Pregnancy and congenital Malformations: Is there an association?. A systematic Review and Meta-Analysis of the Best Evidence. *J. Clin Psychiatry*, 74, 2013 (versão resumida). Disponível em: [http://article.psychiatrist.com/dao\\_1-login.asp?ID=10008242&RSID=43572128849908](http://article.psychiatrist.com/dao_1-login.asp?ID=10008242&RSID=43572128849908)
86. Olivier, J.D.A. et al. The effects of maternal depression and maternal selective serotonin reuptake inhibitor exposure on offspring. *Front Cell Neurosci*. 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3659337/#!po=51.0870>
87. National Collaborating Center for Mental Health. Antenatal and Postnatal Mental Health – Clinical Management and Service Guidance. NICE, Fevereiro de 2007. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG045NICEGuidelineCorrected.pdf>
88. Vasilakis-Scaramozz, Catherine, et al. Antidepressant use during Early pregnancy and the risk of congenital anomalies. *Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, Junho de 2013. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.1211/full>
89. Bar-Oz, Benjamin et al. Paroxetine and congenital malformation: Meta Analysis and consideration of potencial confounding factors. *Clinical Therapeutics*, vol. 29, Março de 2007. Disponível em: <http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918%2807%2900121-X/abstract>
90. Davanzo, Riccardo et al. Antidepressant Drugs and Breastfeeding: A Review of the literature. *Breastfeeding Medicine*, vol.6, Nº2, 2011. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/bfm.2010.0019>

91. M. Valsecia – L. Malgon. Utilizacion de Farmacos en enfermedades hepáticas. Disponível em: [http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas\\_farma/volumen5/10\\_higado.pdf](http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/10_higado.pdf)
92. Morena, Sola et al. Famacos en Insuficiencia Renal e Hepática. Boletín Farmacoterapeutico de Castilla la Mancha, SESCAM, Vol. XII, Nº 1, 2011. Disponível em: [http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/fich\\_descarga\\_XII\\_01\\_Ins\\_Ren\\_Hep.pdf](http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/fich_descarga_XII_01_Ins_Ren_Hep.pdf)
93. Morillas, Rosa; Planas, Ramon. Ajuste de dosis de los Medicamentos en lá Insuficiência Hepática. Formacion Continuada para el Farmaceutico Hospitalar. Disponível em: <http://www.fundacionpromedic.org/estudios-universitarios/farmacia/ensenanza-continuada/activitats/curso5/libro1/cap3.pdf>
94. Chambek, Alexandra. Terapeutica medicamentosa em doentes com problemas renais. Disponível em: <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/56842/2/3301.pdf>
95. UK Medicines Information pharmacists. What is the first choice antidepressant for patients with renal impairment?. Medicines Q&As, NHS, Fevereiro de 2011
96. Yanofski, Jason et al. Choosing Antidepressants for HIV and AIDS Patient: Insights on Safety and Side Effects. Psychiatry (Edgmont), Maio de 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2686642/>
97. Thompson, Alex et al. Psychotropic Medication and HIV. Clinical Infections Diseases, Vol. 42, Janeiro de 2006. Disponível em: <http://cid.oxfordjournals.org/content/42/9/1305.long>
98. Clarke, Amy et al. Drug-Drug Interactions with HIV Antiretroviral Therapy. U.S. Pharm. 2008, 33. Disponível em: <http://www.uspharmacist.com/content/d/health%20systems/c/10102/>
99. Drug Interaction Chart, HIV Drug Look-up chart, University of Liverpool, 2013. Disponível em: <http://www.hiv-druginteractions.org/Interactions.aspx>
100. Observatório Português dos Sistemas de Saúde, 2013. Relatório de Primavera 2013 – duas faces da saúde. OPSS (ENSP, CEISUC, EU, FFUL), 2013.
101. DECO Proteste. Vencer a Depressão. DECO Proteste Editores, Lda, 2ª Edição, Setembro de 2012

102. Missão do Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio. Disponível em: [http://www.chbargarvio.min-saude.pt/Centro\\_Hospitalar/Missao/?sm=1\\_1](http://www.chbargarvio.min-saude.pt/Centro_Hospitalar/Missao/?sm=1_1)
103. Serviços e Lotação do CHBA. Disponível em: [http://www.chbargarvio.min-saude.pt/Servicos/LotacaoServicos/?sm=4\\_2](http://www.chbargarvio.min-saude.pt/Servicos/LotacaoServicos/?sm=4_2)
104. Prefácio do Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/formulario/frames.php?fich=prefacio>
105. Dados Internos do CHBA – Medicação Psiquiátrica disponível a 24 de Setembro de 2013
106. Guia de Intercambio Terapêutico – Hospital General Universitário de Alicante – Servicio de Farmácia, Agosto 2011. Disponível em: [http://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&ved=0CDsQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.farmaciahgua.com%2Fdownload.asp%3Fid%3D82&ei=ZBFFUoTJI5KM7AaLgIHoDw&usg=AFQjCNGYwODkKHklAwvmH5Q07cViIS2AIQ&sig2=2bXao7dvRLtrXQDo\\_GRxtA](http://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&ved=0CDsQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.farmaciahgua.com%2Fdownload.asp%3Fid%3D82&ei=ZBFFUoTJI5KM7AaLgIHoDw&usg=AFQjCNGYwODkKHklAwvmH5Q07cViIS2AIQ&sig2=2bXao7dvRLtrXQDo_GRxtA)
107. Martins, Carminha. O papel das comissões de Farmácia e Terapêutica – II. Revista da Ordem dos Farmacêuticos – ROF 85. Disponível em: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/doc2908.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/doc2908.pdf)
108. Escudero, Vicente et al. Impacto de la Implementacion de un Programa de Equivalentes Terapêuticos. *Atencion Farmaceutica*, Vol. 14, Nº 3, Maio – Junho 2012
109. Soto, González et al. Equivalencia Terapêutica: Importancia en la Práctica Clínica. *Boletín Farmacoterapêutico de Castilla-La Mancha*, 2012
110. Praticas Tuteladas, Facultad de Farmacia. Equivalentes Terapeuticos en Farmácia Hospitalaria. *Contenidos Teoricos 2012 – 2013*, Universidad de Sevilla. Disponível em: <http://asignatura.us.es/ptuteladas/web/contenido-teorico.htm>
111. Martinez, Guilherme. Programa de Intercambio Terapêutico. Agencia Valenciana de Salut, Dezembro de 2012
112. Puig Ventós, F et al. Intercambio Terapêutico. *Famacia Hospitalaria*, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, 2001. Disponível em: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap1313.pdf>
113. Conferência Ordem dos Farmacêuticos: Farmacêutico deve estar no epicentro do sistema de Saúde. Outubro de 2011. Disponível em [http://farmacia.netfarma.pt/index.php?option=com\\_content&task=view&id=6973&Itemid=50](http://farmacia.netfarma.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=6973&Itemid=50)

114. Hospital da Garcia da Horta, Projeto Piloto. Reconciliação Terapêutica. Abril de 2011. Disponível em: <https://sites.google.com/site/sothgo1/Noticias/projectopiloto-reconciliacaoterapeutica>
115. National Institute for Health and Clinical Excellence, National Patient safety Agency – Technical patient safety solutions for medicines reconciliation on admission of adults to hospital. NICE: Dezembro, 2007
116. Sanchez, O. Delgado, et al. Programa para la sustitucion de equivalentes terapêuticos en el medio hospitalário. Rev. Clin. Esp 2000
117. Programa de Equivalentes Terapêuticos, PET, Hospital Universitário Son Dureta, 3ª Edição, Junho 2001
118. Washington State Preferred Drug list and the Therapeutic Interchange Program (TIP), <http://www.rx.wa.gov/tip.html>
119. Gray, Thomas et al (2004). Guidelines for Therapeutic Interchange – 2004. American College of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy 2005, 25.
120. Martinez-Granados, F. et al. Evaluacion de un Protocolo de Intercambio Terapêutico de Antidepressivos de Segunda Generacion: Resultados Clínicos. Elsevier, Farmacia Hospitalaria, 35. Junho de 2011
121. Protocolo de equivalentes Terapêuticos, Comisión de Farmácia e Terapêutica, Hospital Mateu Orfila, Abril 2008
122. Pharmacy and Therapeutics Committee-approved Therapeutic Interchange, Marquette General Health System, Agosto de 2011
123. Guia Farmacoterapêutico – Hospital Son Llatzer, Maio de 2011
124. Therapeutic Interchange – Listing by Therapeutic Class, Franciscan Health System, Março 2005
125. Programa de Intercambio Terapêutico, Hospital Universitario Central de Asturias, Janeiro de 2009

## Anexo I – Norma de Orientação Terapêutica para a Depressão Major (Ordem dos Farmacêuticos)



|  |   |  |
|--|---|--|
| <b>AD:</b> Antidepressores (ISRS, IRSN, Outros, ADT) | <b>ADT:</b> Antidepressivos Tricíclicos                             | <b>ES:</b> Efeitos Secundários                                 |
| <b>IMAO:</b> Inibidores da Monoaminoxidase           | <b>IRSN:</b> Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina | <b>ISRS:</b> Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina |

- Os ADT não estão habitualmente recomendados em doentes com doença cardiovascular, glaucoma de ângulo fechado, retenção urinária, hipertrofia da próstata e distúrbios alimentares com malnutrição significativa. Nos doentes idosos, os ADT podem exacerbar hipotensão ortostática, resultando em síncope ou quedas
- Os ADT estão associados a efeitos secundários abrangentes, nomeadamente efeitos anticolinérgicos, cardiovasculares e neurológicos e, ainda, a toxicidade em caso de sobredosagem, pelo que não são habitualmente utilizados como terapêutica de 1ª linha
- Considerar substituir por um AD de uma classe terapêutica diferente após terem sido utilizados, sem resultado, 2 fármacos da mesma classe terapêutica
- Considerar substituir por um AD de uma classe terapêutica diferente, associar dois AD de classes terapêuticas diferentes ou associar um AD e um medicamento de outro grupo terapêutico (ex.: antipsicótico, lítio)
- Os IMAO não estão recomendados como terapêutica de 1ª linha devido ao risco de crise hipertensiva, devendo ser reservados para doentes que não respondem à terapêutica com outros AD ou para doentes com sintomas atípicos

**Anexo II – Grau de Interação Antidepressivo- Antirretroviral (Inibidor não nucleósido da transcriptase reversa)**

| INNTR           |   |            |
|-----------------|---|------------|
| Princípio Ativo | Efavirenz   | Nevirapina |
| Amitriptilina   | ●   | ●          |
| Citalopram      | ◆   | ◆          |
| Clomipramina    | ◆   | ◆          |
| Duloxetina      | ●   | ●          |
| Escitalopram    | ◆   | ◆          |
| Fluoxetina      | ●   | ●          |
| Fluvoxamina     | ●   | ◆          |
| Imipramina      | ◆   | ◆          |
| Lítio           | ●   | ●          |
| Maprotilina     | ◆   | ◆          |
| Mianserina      | ◆   | ◆          |
| Mirtazapina     | ◆   | ◆          |
| Nortriptilina   | ●   | ●          |
| Paroxetina      | ●   | ●          |
| Sertralina      | ◆   | ◆          |
| Trazodona       | ◆   | ◆          |
| Trimipramina    | ●   | ●          |
| Venlafaxina     | ◆   | ◆          |
| ●               | Interação S/ Significado Clínico                  |            |
| ◆               | Possibilidade de Interação - Requer Monitorização |            |

**Anexo III – Grau de interação Antidepressivo – Antirretroviral (inibidor da protease)**

| <b>Inibidores da Protease</b>        |                   |  |                  |                  |                                       |                  |                   |                   |
|--------------------------------------|-------------------|--|------------------|------------------|---------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Princípio Ativo</b>               | <b>Atazanavir</b> | <b>Fosamprenavir</b>                                   | <b>Indinavir</b> | <b>Lopinavir</b> | <b>Nelfinavir</b>                     | <b>Ritonavir</b> | <b>Saquinavir</b> | <b>Tipranavir</b> |
| Amitriptilina                        | ◆                 | ◆  | ◆                | ◆                | ●                                     | ◆                | ◆                 | ◆                 |
| Citalopram                           | ◆                 | ◆  | ◆                | ◆                | ◆                                     | ◆                | ✖                 | ◆                 |
| Clomipramina                         | ◆                 | ◆  | ◆                | ◆                | ◆                                     | ◆                | ✖                 | ◆                 |
| Duloxetina                           | ◆                 | ◆  | ◆                | ◆                | ◆                                     | ◆                | ◆                 | ◆                 |
| Escitalopram                         | ◆                 | ◆  | ◆                | ◆                | ◆                                     | ◆                | ◆                 | ◆                 |
| Fluoxetina                           | ◆                 | ◆  | ◆                | ◆                | ●                                     | ◆                | ◆                 | ◆                 |
| Fluvoxamina                          | ◆                 | ◆  | ◆                | ◆                | ●                                     | ◆                | ◆                 | ◆                 |
| Imipramina                           | ◆                 | ◆  | ◆                | ◆                | ◆                                     | ◆                | ◆                 | ◆                 |
| Lítio                                | ◆                 | ●  | ●                | ◆                | ●                                     | ●                | ✖                 | ●                 |
| Maprotilina                          | ◆                 | ◆  | ◆                | ◆                | ●                                     | ◆                | ◆                 | ◆                 |
| Mianserina                           | ◆                 | ◆  | ◆                | ◆                | ◆                                     | ◆                | ◆                 | ◆                 |
| Mirtazapina                          | ◆                 | ◆  | ◆                | ◆                | ◆                                     | ◆                | ◆                 | ◆                 |
| Nortriptilina                        | ◆                 | ◆  | ◆                | ◆                | ●                                     | ◆                | ◆                 | ◆                 |
| Paroxetina                           | ◆                 | ◆  | ◆                | ◆                | ●                                     | ◆                | ◆                 | ◆                 |
| Sertralina                           | ◆                 | ◆  | ◆                | ◆                | ◆                                     | ◆                | ◆                 | ◆                 |
| Trazodona                            | ◆                 | ◆  | ◆                | ◆                | ◆                                     | ◆                | ✖                 | ◆                 |
| Trimipramina                         | ◆                 | ◆  | ◆                | ◆                | ●                                     | ◆                | ◆                 | ◆                 |
| Venlafaxina                          | ◆                 | ◆  | ◆                | ◆                | ●                                     | ◆                | ◆                 | ◆                 |
| ✖ Coadministração<br>Contra-Indicada |                   | ◆ Possibilidade de Interação -<br>Requer Monitorização |                  |                  | ● Interação S/ Significado<br>Clínico |                  |                   |                   |