



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Departamento de Química e Farmácia

Terapêutica com antidepressivos e o contributo do Farmacêutico

Ana Lúcia Menalha Amado

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Isabel Maria
Pires Sebastião Ramalhinho

2016



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Departamento de Química e Farmácia

Terapêutica com antidepressivos e o contributo do Farmacêutico

Ana Lúcia Menalha Amado

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Isabel Maria
Pires Sebastião Ramalhinho

2016

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.

Universidade do Algarve, 29 de setembro de 2016

Ana Lúcia Amado

© 2016 Ana Lúcia Menalha Amado

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 objetos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Dedico este trabalho à minha família, em especial à memória do meu irmão, Marcos.

AGRADECIMENTOS

A elaboração deste trabalho não teria sido possível sem o contributo de várias pessoas que direta ou indiretamente possibilitaram o seu desenvolvimento, e às quais não posso deixar de prestar o meu sincero agradecimento.

À Professora Doutora Isabel Ramalinho, minha orientadora de tese, pela partilha do seu conhecimento e profissionalismo, pelos seus ensinamentos e apoio dado ao longo deste trabalho.

À minha irmã, Patrícia, pelo amor, pela motivação, pela paciência e por acreditares em mim, nas minhas capacidades. Com o teu apoio, a realização deste trabalho foi possível.

Às minhas amigas, Vanda Baltazar, Cátia Marques e Gabriela Cardoso, por terem contribuído, cada uma à sua maneira, de forma decisiva para a elaboração deste trabalho, por toda compreensão e ajuda que me deram força para continuar. E um especial agradecimento à Sara Coimbra, pela ajuda inestimável, pelo incentivo que me deu, mesmo estando longe, e pela contenção das minhas angústias finais.

Aos meus pais pelo apoio incondicional diário, paciência e incentivo que me providenciaram.

A todos os que, de algum modo, contribuíram para a chegada ao fim desta etapa e que, por falha não intencional, não foram aqui mencionados, o meu sincero obrigado.

RESUMO

A Organização Mundial de Saúde define a depressão como um transtorno mental comum, caracterizado por tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimento de culpa ou baixa autoestima, perturbações de sono ou de apetite, sensação de cansaço e falta de concentração. Trata-se de uma doença que pode ser de longa duração ou recorrente, afetando substancialmente as capacidades funcionais do indivíduo nas suas atividades diárias e, na sua forma mais severa, pode levar ao suicídio. A depressão tem uma etiologia com base multifatorial, sendo condicionada por fatores genéticos, biológicos e psicossociais. Considerada como a principal causa de incapacidade e uma das principais causas de morbidade e mortalidade prematura, a depressão afeta, atualmente, cerca de 350 milhões de pessoas por todo o mundo.

O farmacêutico tem como responsabilidade assegurar que cada doente receba a terapêutica necessária para a sua doença, de modo seguro e apropriado. Os cuidados farmacêuticos dever-se-ão basear na prevenção, no tratamento e na gestão da doença. Tais conceitos devem estar incluídos no que diz respeito a casos de depressão.

Os resultados dos vários estudos realizados demonstram que a participação ativa do farmacêutico na depressão tem um impacto positivo e que os farmacêuticos devem ser considerados importantes colaboradores na prestação de cuidados aos doentes deprimidos, incluindo a educação e suporte do doente, aumento da adesão à medicação, acompanhamento da eficácia do tratamento e identificação de efeitos adversos. Para isto, os farmacêuticos deverão possuir uma formação mais aprofundada a nível desta doença, da terapêutica e das técnicas de comunicação.

Contudo, este novo papel dos farmacêuticos ainda não está bem estabelecido. Há necessidade de mais estudos com o objetivo de definir a intervenção farmacêutica na prestação de um serviço mais adequado junto dos doentes com depressão leve a moderada, bem como avaliar o custo-benefício desta intervenção de forma mais detalhada.

Palavras-chave: *Depressão, antidepressivos, adesão à terapêutica antidepressiva, farmacêuticos comunitários, cuidados farmacêuticos.*

ABSTRACT

The World Health Organization defines depression as a common mental disorder, characterized by sadness, loss of interest or pleasure, feelings of guilt or low self-worth, disturbed sleep or appetite, feelings of tiredness and poor concentration. Depression can be long-lasting or recurrent, impairing an individual's ability to function at work or school or ever cope with daily life. At its most severe form, depression can lead up to suicide. It is a disease with multifactorial etiology, conditioned by genetic, biological and psychosocial factors. Currently, depression is the leading cause of disability, a major cause of morbidity and premature mortality, affecting about 350 million people around the world.

The pharmacist has the responsibility to ensure that each patient receives the necessary, appropriate and safe treatment for their disease. Pharmaceutical care should be based on prevention, treatment and management of the disease. Such concepts should be present regarding the approach of depression cases.

Several studies show that the active role of the pharmacist in depression has a positive impact. The pharmacists should be considered important collaborators in providing care to depressed patients, including patient's education and support, increasing medication adherence, monitoring efficacy of the treatment and identifying side effects. Training programs, regarding the disease and therapy as well as communication skills are needed to further improve better outcomes.

However, this new role of the pharmacists is not yet well determined. There is the need for further studies in order to establish the pharmaceutical intervention in providing a better service to patients with mild to moderate depression, and to assess the cost-effectiveness benefits of this intervention in more detail.

Keywords: *Depression, antidepressants, antidepressant adherence, community pharmacists, pharmaceutical care.*

ÍNDICE DE MATÉRIAS

AGRADECIMENTOS	v
RESUMO.....	vi
ABSTRACT	vii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	x
ÍNDICE DE QUADROS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS	xii
I. JUSTIFICAÇÃO DO TEMA.....	1
II. DEPRESSÃO	2
2.1. Contexto histórico da depressão e do aparecimento dos primeiros antidepressivos	2
2.2. Definição da doença	6
2.3. Etiologia	6
2.3.1. Fatores Biológicos	7
2.3.1.1. Hipótese Neurotrófica	7
2.3.1.2. Hipótese Monoaminérgica	10
2.3.1.3. Outras teorias	14
2.3.2. Fatores Genéticos.....	15
2.3.3. Fatores Psicossociais	16
2.4. Fatores de risco para a depressão	16
2.5. Diagnóstico da depressão	17
2.6. Tratamento	21
2.6.1. Terapêutica medicamentosa: Classificação dos Antidepressivos	21
2.6.1.1. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina	21
2.6.1.2. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina	23
2.6.1.3. Antidepressivos Tricíclicos.....	25
2.6.1.4. Antagonistas dos Recetores 2A da Serotonina (5-HT _{2A})	26
2.6.1.5. Antidepressivos Inibidores das Monoaminoxidases	28
2.6.1.6. Antidepressivos Atípicos.....	29
2.6.1.7. Agonistas dos Recetores de Melatonina	31
2.6.2. Objetivos do tratamento da depressão	32
2.6.2.1. Fases de Tratamento	33
2.7. Epidemiologia.....	36

2.7.1 Panorama em Portugal.....	37
III. CONTRIBUTO DO FARMACÊUTICO NA DEPRESSÃO	41
3.1. Adesão à Terapêutica.....	42
3.1.1. Adesão à terapêutica antidepressiva	43
3.1.2. Padrões que afetam a adesão à terapêutica antidepressiva	44
3.2. Problemas no tratamento da depressão nos cuidados de saúde primários	46
3.3. O papel do farmacêutico	47
3.3.1. Cuidados e as dificuldades dos farmacêuticos na depressão	48
IV. CONCLUSÃO	54
V. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	54
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
VII. ANEXO I.....	65

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura II-1: Hipótese neurotrófica da depressão major: alterações nos fatores tróficos, especialmente no BDNF e em hormonas, têm um importante papel no desenvolvimento da depressão.....	9
Figura II-2: Estruturas químicas das monoaminas do sistema nervoso central.	10
Figura II-3: Hipótese das monoaminas.....	13
Figura II-4: Representação da estrutura de alguns inibidores seletivos da recaptção de serotonina.....	22
Figura II-5: Representação da estrutura de alguns inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina.....	24
Figura II-6: Representação da estrutura de alguns antidepressivos tricíclicos.....	25
Figura II-7: Representação da estrutura de alguns antagonistas dos recetores 2A da serotonina (5-HT _{2A}).....	27
Figura II-8: Representação da estrutura de alguns antidepressivos inibidores das monoaminoxidases: moclobemida e pirlindol.	29
Figura II-9: Representação da estrutura de alguns antidepressivos atípicos.	30
Figura II-10: Representação da estrutura da agomelatina.	32
Figura II-11: As fases do tratamento da depressão	34
Figura II-12: Stepped-care da depressão	35
Figura II-13: Proporção de utentes com registo de perturbações depressivas entre os utentes inscritos ativos no CSP(%) por região de saúde (2011-2014)	38
Figura II-14: Evolução do consumo de dose diária definida de psicofármacos em Portugal continental (2010-2014).....	39
Figura II-15: Dose diária definida (DDD) consumida associada a medicamentos antidepressivos por denominação comum internacional (DCI), Portugal continental, 2014	40

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro II-1: Sintomas para diagnóstico da perturbação depressiva <i>major</i>	19
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

AD – Antidepressivos

Ad - Adrenalina

AAD - Antidepressivos atípicos

BDNF - *Brain-derived neurotrophic factor*

COMT - Enzima catecol-o-metiltransferase

CREB - *cAMP response element-binding protein*

CSP - Cuidados de Saúde Primários

CYP – Citocromo P450

DA - Dopamina

DALY – Anos de vida ajustados à incapacidade

DCI - Denominação comum internacional

DDD - Dose diária definida

DSM-V - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*

GBD – *Global Burden of Diseases*

ICD-10 - *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*

HPA – Hipotálamo-pituitário-adrenal

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

MAO – Enzima monoaminoxidase

MAOI – Inibidores das Monoaminoxidases

MRA - Agonistas do recetor de melatonina

NARI – Inibidores da recaptção de noradrenalina

NA - Noradrenalina

NET – Transportador de noradrenalina

OMS – Organização Mundial de Saúde

PDM - Perturbação depressiva *major*

RAM – Reações adversas aos medicamentos

SARI - Inibidores da recaptção/antagonistas dos recetores de 5-HT_{2A}

SERT – Transportador de serotonina

SNC - Sistema nervoso central

SNA - Sistema nervoso autónomo

SSRI - Inibidores seletivos da recaptção da serotonina

SNRI - Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina

SNS – Sistema Nacional de Saúde

TCA – Antidepressivos tricíclicos

TEC – Terapia electroconvulsiva

UE – União Europeia

VMAT-2 - Transportador vesicular de monoaminas no sistema nervoso central

YLD – Anos vividos com incapacidade

5-HT - 5-Hidroxitriptamina/Serotonina

I. JUSTIFICAÇÃO DO TEMA

Atualmente, os países desenvolvidos enfrentam um problema grave no que diz respeito à Saúde Pública: a Depressão. Este distúrbio de humor apresenta uma elevada morbidade e é uma doença com um impacto económico cada vez maior na nossa sociedade (1).

O número de pessoas com necessidade de recorrer a um médico devido a esta condição e a necessitar de medicação antidepressiva é cada vez maior. Existe uma grande variedade de classes de antidepressivos, algumas das quais indicadas para determinados tipos de situações depressivas. Se se conseguir que o tratamento seja cada vez mais individualizado, deverá ser possível melhorar a adesão à terapêutica do doente e reduzir os possíveis efeitos adversos que advêm da toma do medicamento.

O Código Deontológico do Farmacêutico refere que “a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança” (2). Neste sentido é importante que o farmacêutico, que também atua como um agente de Saúde Pública, caminhe no sentido de monitorizar a terapêutica antidepressiva, educar e aconselhar o doente de modo a melhorar a sua adesão à terapêutica e detetar reações adversas destes medicamentos ou possíveis interações medicamentosas.

Assim, o presente estudo de base bibliográfica apresentará, numa primeira parte, uma contextualização sobre a depressão, a sua prevalência, etiologia, classificação, diagnóstico e tratamento farmacológico. A segunda parte centrar-se-á na análise da adesão à terapêutica antidepressiva por parte dos doentes e nos fatores que muitas vezes leva à sua descontinuidade e qual deve ser o contributo do farmacêutico, isto é, a sua intervenção neste tipo de terapêuticas, bem como as dificuldades encontradas na sua execução.

II. DEPRESSÃO

2.1. Contexto histórico da depressão e do aparecimento dos primeiros antidepressivos

O termo “depressão” pode ser relativamente recente, contudo a doença em si não o é. Sabe-se que a depressão não é uma doença do século XXI: certas perturbações, há muito chamadas de “melancolia”, são agora definidas como depressão. O mais provável é que esta doença tenha sido interpretada de modo diferente consoante o contexto científico, social e cultural de cada época (3).

Desde a Antiguidade clássica que estão narradas as primeiras descrições da depressão. As antigas civilizações (egípcia, grega e romana), embora oscilando entre diferentes graus na aliança entre o divino e a ciência, criaram as bases para a compreensão global e humanitária desta doença mental (3).

Cerca de 400 a.C., Hipócrates (460-377 a.C.), o pai da medicina, refutou as origens divinas da doença mental e atribuiu-lhe causas naturais (3,4) procurando assim a explicação etiológica da doença. Estudando a estrutura de personalidade do doente, formula a teoria dos quatro humores corporais: “o sangue, a bÍlis, a linfa e a fleuma”. Inspirado nos comportamentos físicos da natureza, estabelece os temperamentos humanos correspondentes aos humores: o sanguíneo, o colérico, o melancólico e o fleumático (4). Segundo esta teoria, o equilíbrio ou desequilíbrio destes humores corporais seriam os responsáveis pela saúde (eucrasia) ou doença (discrasia), respetivamente. Estavam traçadas as primeiras características da depressão, sob o termo “melancolia”, que correspondia a um profundo estado de abatimento resultante de um desequilíbrio entre os quatro humores fundamentais, devido à acumulação de bÍlis negra que, atuando sobre o cérebro levava a uma perturbação psÍquica caracterizada por um estado depressivo. Mais tarde, cerca de 300 a.C., Aristóteles (384-322 a.C.) propõe empiricamente o tratamento da doença mental através da libertação das emoções reprimidas (3,4).

Na Idade Média, predominavam as crenças religiosas, especialmente o cristianismo, de tal modo que a Igreja se apropriou do destino da doença mental (3,4). O sobrenatural, a superstição e o misticismo ocuparam o lugar da medicina racional, inculcando-se a ideia de que as perturbações mentais consistiam em possessões demoníacas. As formas de tratamento na altura consistiam em exorcismos e outras estratégias bárbaras como afogamento e queima do doente. Deste modo, a Igreja Católica excluiu a psiquiatria da medicina, “demonizando” as doenças mentais (4).

Durante o Renascimento, que teve início no século XIV em Itália e se expandiu por toda a Europa nos séculos XVI e XVII, as ideias sobre a doença mental iam evoluindo e regredindo. Ao mesmo tempo que na Europa ocorria “caça às bruxas” e execução dos doentes mentais, alguns médicos voltavam às perspetivas de Hipócrates, construindo teorias de que a doença mental seria devida a causas naturais e de que as “bruxas” seriam pessoas com problemas mentais a necessitar de tratamento médico (3–5).

Em 1621, Robert Burton escreveu o *Anatomy of Melancholy*, no qual descreveu as causas psicológicas e sociais da depressão, tais como pobreza, medo e solidão e recomendou dieta, exercício, distração, viagem, purgativos, medicamentos naturais como tratamento para a depressão (3).

O século XIX trouxe descobertas em diversas áreas científicas - Biologia, Física, Química, Anatomia, Neurologia e Bioquímica - o que possibilitou relacionar as doenças mentais com a patologia orgânica do cérebro. Em 1899, Emil Kraepelin, um médico psiquiatra alemão, representou a grande força que impulsionou a evolução da medicina psiquiátrica no início do século XX. Supôs que toda a doença mental se baseava na bioquímica interna do indivíduo, referindo que as perturbações psiquiátricas são, essencialmente, causadas por alterações a nível genético e biológico. As suas teorias constituem a base dos sistemas de diagnósticos mais utilizados atualmente, nomeadamente o *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)*, da Organização Mundial de Saúde e o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)*, da Associação Americana de Psiquiatria (3–5).

É na década de 1950, que ocorre uma revolução nos campos da psicofarmacologia e na psiquiatria, com a introdução clínica de antidepressivos (AD) - fármacos psicotrópicos ainda hoje utilizados, que permitiram o desenvolvimento do tratamento da depressão, bem como a compreensão dos mecanismos de ação e a sua relação com os neurotransmissores (5–8). Esta emergiu por mero acaso devido ao fármaco isoniazida, um agente antituberculoso que provocava efeitos eufóricos nos doentes com tuberculose. Durante o estudo destes fármacos, foi sintetizado um isoprópril derivado da isoniazida - a iproniazida - que demonstrou ter efeitos mais psicoestimulantes que a isoniazida em doentes com e sem tuberculose. Os avanços na psicofarmacologia, nomeadamente na descoberta da enzima monoaminoxidase (MAO) e a evidência de que esta enzima atua a nível das amins endógenas e exógenas e que tem efeito na estimulação do sistema nervoso central (SNC), permitiu aos investigadores encontrar uma correlação entre o efeito destes agentes antituberculosos e a sua ação inibidora da MAO. Deste modo, foi possível utilizar a iproniazida, pela primeira vez, num grupo de doentes com depressão, cuja melhoria foi significativa em 70% dos casos. Esta foi, posteriormente, introduzida no mercado como o primeiro inibidor das monoaminoxidases (MAOI) com efeito antidepressivo. No entanto, a sua vida comercial foi reduzida, tendo sido retirada do mercado em 1961 por questões de segurança, uma vez que provocava hepatotoxicidade e nefrotoxicidade (6–8).

Entretanto, ocorreu outra grande revolução na história da psiquiatria biológica com o aparecimento dos primeiros antidepressivos tricíclicos (TCA). A descoberta destes antidepressivos deu-se graças ao desenvolvimento de substâncias iminodibenzólicas estudadas nesta altura como possíveis agentes anti-histamínicos. Durante esses estudos, foi sintetizada a imipramina, a qual se verificou também ter um efeito antidepressivo em doentes psiquiátricos. Esta descoberta do efeito antidepressivo da imipramina foi totalmente inesperada e acidental, à semelhança da isoniazida (6).

Após mais estudos, a imipramina foi introduzida no mercado, com o nome comercial Tofranil®. Em 1961, um segundo antidepressivo tricíclico - a amitriptilina - sintetizado por Frank Ayd Jr., foi introduzido no mercado, apresentando efeitos similares à imipramina (6–8).

A comparação dos efeitos do inibidor da MAO e dos antidepressivos tricíclicos levou, em 1960, Sulser e Axelrod a propor que apesar dos fármacos possuírem diferentes mecanismos, o resultado final era comum entre ambos: aumento da disponibilidade de serotonina (5-Hidrotriptamina ou 5-HT) livre e das catecolaminas no cérebro. É também importante referir a efetividade destes agentes noutras patologias, como em perturbações de ansiedade, enxaquecas, dor crónica, cessação tabágica, entre outras (7,8).

Estas classes de antidepressivos, embora muito eficazes, provocavam várias reações adversas devido à falta de especificidade da ação farmacológica, sendo potencialmente letais em casos de sobredosagem (7,8). Estes fatores levaram a uma nova era no desenvolvimento destes fármacos psicotrópicos, nomeadamente no desenvolvimento de fármacos com atuação em centros ativos específicos, como por exemplo em enzimas ou bombas de recaptção. Uma abordagem mais específica no modo de ação dos fármacos permite a redução dos efeitos indesejados deste tipo de medicamentos (6–8). Neste contexto, surgiu a 2ª geração de antidepressivos, que englobam os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRI), os inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (SNRI), os inibidores da recaptção de noradrenalina (NARI), os inibidores da recaptção/antagonistas dos recetores de 5-HT_{2A} (SARI), antidepressivos atípicos (AAD) e, por último, os agonistas dos recetores de melatonina (MRA) (7,8).

Dos antidepressivos de segunda geração, a primeira classe que surgiu foram os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, na década de 80. Uma vez que os efeitos adversos desta classe de antidepressivos eram menores que os dos outros antidepressivos existentes, os SSRI conquistaram rapidamente o mercado, no que diz respeito a este tipo de medicamentos (7).

Atualmente, os SSRI e SNRI são os fármacos de primeira linha utilizados para o tratamento da perturbação depressiva *major* (PDM). Contudo, os médicos têm disponível uma panóplia de opções de prescrição, podendo adaptar a prescrição às necessidades do indivíduo (9).

2.2. Definição da doença

A definição de saúde, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), é “um estado de completo bem-estar físico, mental e social, não simplesmente a ausência de doença”. Para um indivíduo ser considerado como possuidor de saúde mental deverá encontrar-se num estado de bem-estar, no qual consegue identificar as suas competências, lidar com os eventos de tensão da sua vida, trabalhar com produtividade, atingir resultados e contribuir para a sociedade. A saúde física é indissociável da saúde mental, a qual é posta em causa em casos de depressão (10).

Segundo a OMS, depressão é um transtorno mental comum, caracterizado por tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimento de culpa ou baixa autoestima, perturbações de sono ou de apetite, sensação de cansaço e falta de concentração. Trata-se de uma doença que pode ser de longa duração ou recorrente, afetando substancialmente as capacidades funcionais do indivíduo nas suas atividades diárias e, na sua forma mais severa, pode levar ao suicídio (11).

2.3. Etiologia

Atualmente, aquilo que se conhece sobre a fisiopatologia da depressão é pouco esclarecedor, pelo menos comparativamente aos conhecimentos que se tem de outras patologias crónicas (12). As dificuldades no tratamento da depressão advêm do facto de esta ser uma doença com origem multifatorial, influenciada por fatores genéticos e biológicos, bem como psicossociais. Com isto, existe uma elevada subjetividade no que diz respeito ao diagnóstico da depressão, o qual se baseia na documentação de um certo número de sintomas durante um determinado período de tempo (11–13).

Desde a década de 70 que se acredita que um défice na função ou na quantidade de monoaminas afeta a biologia de depressão, denominada de Hipótese das Monoaminas (14), no entanto, também há evidências de que os fatores neurotróficos e endócrinos desempenham um importante papel, sendo esta a Hipótese Neurotrófica. Através de estudos recentes, a nível histológico, bem como pesquisas de imagens do

cérebro estrutural e funcional, pesquisas genéticas e estudo de esteróides (15), crê-se que existe uma complexa fisiopatologia para a perturbação depressiva *major*, com implicações fundamentais no tratamento farmacológica da doença. Como tal, estão a ser investigados novos alvos terapêuticos como potenciais medicamentos antidepressivos, tais como aminoácidos GABA e glutamato, esteróides neuroativos, fator de libertação de corticotrofina, substância P, citocinas e recetores melatoninérgicos (6).

2.3.1. Fatores Biológicos

2.3.1.1. Hipótese Neurotrófica

Esta teoria defende que o fator neurotrófico derivado do cérebro (*Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF)) é essencial na regulação da plasticidade neural, resiliência e neurogênese (12,15–17). O BDNF tem uma função importante nos mecanismos da depressão, uma vez que modula a plasticidade, inibe a cascatas de morte celular e aumenta os níveis de metabolitos proteicos responsáveis pela proliferação dos neurónios do sistema nervoso central. Neste âmbito, a depressão está associada com a perda do apoio neurotrófico e o uso de regimes de farmacoterapia com antidepressivos aumenta a neurogênese e a conectividade sináptica em áreas corticoides do hipocampo (16–18).

O BDNF vai influenciar a sobrevivência do tecido nervoso e do seu crescimento ao ativar o recetor B da tirosina quinase, tanto nos neurónios como nas células da glia (16). O hipocampo é conhecido por possuir um papel importante na memória e na aprendizagem. É rico em recetores de corticosteroides e é próximo, tanto anatomicamente como fisiologicamente, do hipotálamo por um conjunto de axónios - o fórnix - que envolvem a regulação (inibitória) de feedback do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA)(15). Este eixo participa na regulação do estímulo emocional e das funções de atenção, onde o córtex pré-frontal medial apresenta também um importante papel na memória, na aprendizagem e na emoção (16), portanto uma disfunção do hipocampo pode ser responsável por uma resposta inapropriada a estados emocionais. Mais de 30

estudos de imagem sugerem que a depressão *major* está relacionada com uma perda de 5 a 10% do volume no hipocampo. Estados depressivos e stressantes também estão associados a uma perda de volume do córtex pré-frontal medial (16,17).

Outros estudos verificaram que um aumento do BDNF no cérebro e no hipocampo em roedores provoca um efeito antidepressivo (Figura II-1)(19). O processo acontece da seguinte forma: numa situação normal, os neurónios piramidais do hipocampo - que possui inervação glutamatérgica, monoaminérgica e outros tipos de neurónios - a sua regulação é conferida pelo BDNF, o qual deriva do hipocampo ou de outras áreas do cérebro. Em situações de *stress* provocam várias alterações nesses neurónios, incluindo uma redução da sua arborização dendrítica, bem como numa diminuição da expressão do BDNF (que medeia os efeitos dendríticos). A redução em BDNF é mediada, em parte, pela quantidade de glucocorticóides, o que pode interferir com os mecanismos de transcrição (por exemplo, através da proteína *cAMP response element-binding protein*, CREB) que controlam a expressão do BDNF. Quando o indivíduo inicia uma terapia com os antidepressivos, estes produzem efeitos opostos aos observados na situação de *stress*: aumentam a arborização dendrítica e a expressão do BDNF nos neurónios do hipocampo. Este último efeito parece ser mediado, pelo menos em parte pela ativação do CREB. Devido a estas ações, os antidepressivos pode reverter e prevenir os efeitos do *stress* sobre o hipocampo, e melhorar alguns sintomas de depressão (19). Foi observado o aumento dos níveis deste fator em modelos animais que tenham sofrido uma administração crónica desses fármacos, bem como é associado a todas as classes de antidepressivos (16).

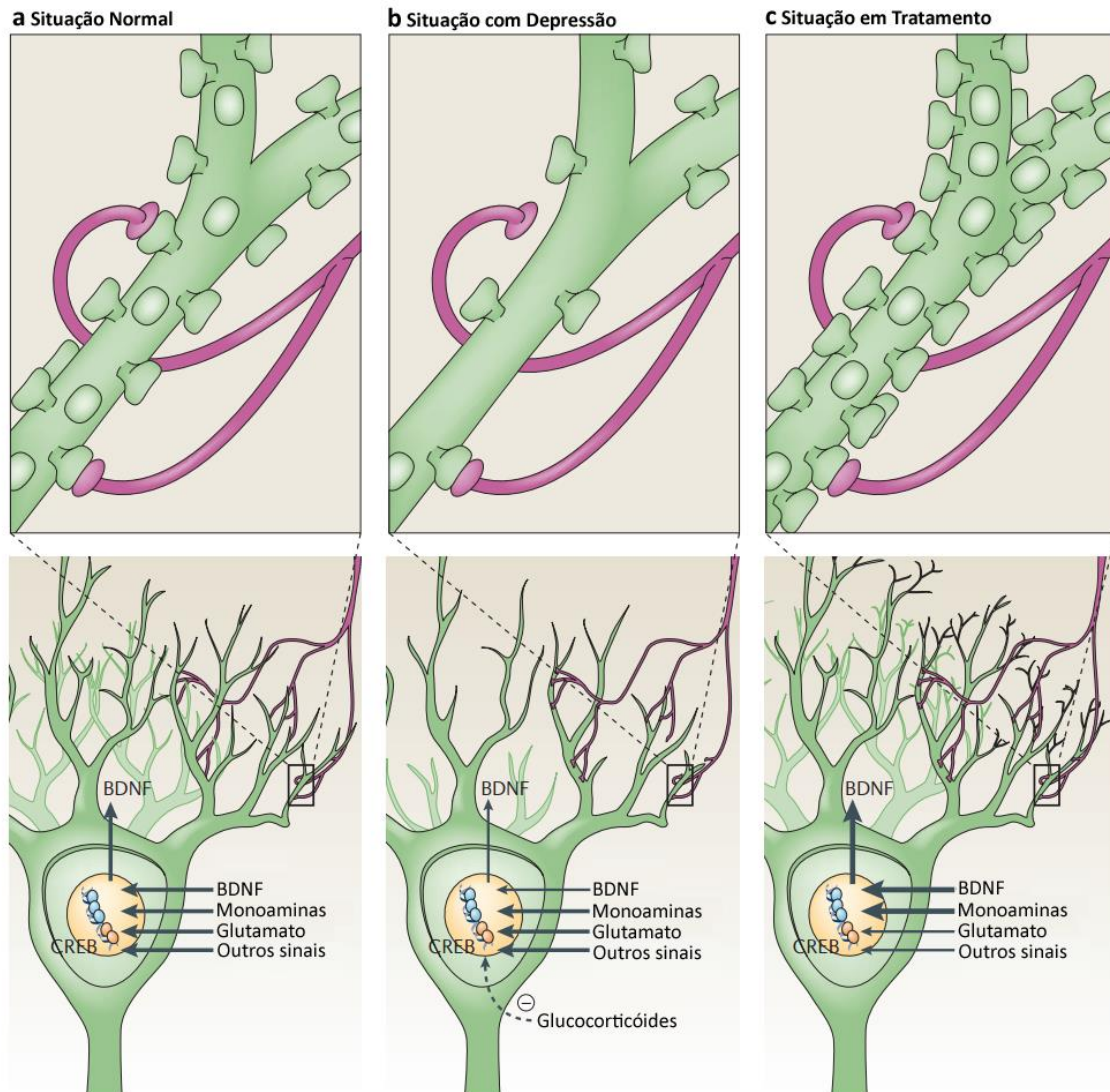


Figura II-1: Hipótese neurotrófica da depressão *major*: alterações nos fatores tróficos, especialmente no BDNF e em hormonas, têm um importante papel no desenvolvimento da depressão. [Adaptado de Berton & Nestler (19)]

A terapia electroconvulsiva (TEC), também utilizada no tratamento da depressão, leva à estimulação dos níveis de BDNF e da neurogénese do hipocampo (16). Outra evidência que suporta a hipótese do papel do BDNF em doenças do foro psiquiátrico, tanto em animais como em humanos, será a relação de mutações no gene do BDNF com alterações de comportamento relacionados com a presença de depressão e ansiedade (12,17).

2.3.1.2. Hipótese Monoaminérgica

A hipótese monoaminérgica, também denominada de teoria das monoaminas defende que o aparecimento da doença surge como uma consequência de um estado deficitário, na quantidade ou na função dos neurotransmissores serotonina (5-HT), norepinefrina, também denominada por noradrenalina (NA), adrenalina (Ad) e dopamina (DA) (Figura II-2) ao nível da fenda sináptica. As monoaminas são um conjunto de neurotransmissores que partilham certas características entre si, mas que diferem na sua distribuição no tecido nervoso, no tipo de recetores onde atuam e nos seus mecanismos de ação. Nos neurónios, tanto a nível de sistema nervoso central, como também do sistema nervoso autónomo (SNA), as monoaminas funcionam como uma ponte química para a passagem de informação, que é transmitida por impulso elétrico neuronal (18,20,21).

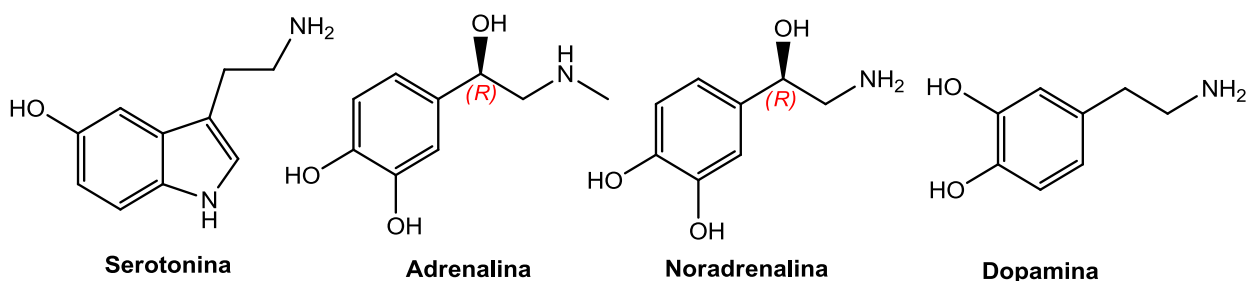


Figura II-2: Estruturas químicas das monoaminas do sistema nervoso central (16).

A noradrenalina, adrenalina e dopamina são conhecidas como catecolaminas. Estas aminas biogénicas partilham a mesma via de síntese: o seu precursor, a tirosina, é convertido em levodopa, pela tirosina-hidroxilase. Seguidamente é convertida em DA e, finalmente em NA, através da ação da dopamina- β -hidroxilase (18,21).

A serotonina, também conhecida como 5-hidroxitriptamina (5-HT), está envolvida na regulação de uma ampla gama de funções fisiológicas, tais como modulador da musculatura lisa cardiovascular e gastrointestinal, modulador da função plaquetária e de funções psicológicas e comportamentais, nomeadamente o humor, a regulação do apetite, do sono e da atividade sexual. A 5-HT está envolvida em tantos processos diferentes devido, principalmente, aos seus 14 subtipos de recetores (21), cada um com

um processo fisiopatológico específico associado. A via biossintética da 5-HT é diferente da via das catecolaminas, pois este neurotransmissor é sintetizado em duas etapas a partir do aminoácido triptofano, sendo o passo limitante da reação regulado pela enzima triptofano hidroxilase. A 5-HT é libertada no espaço extracelular pelo terminal do axónio serotoninérgico, sendo a sua ação condicionada pelo transportador de serotonina (SERT ou 5-HTT), o qual atua como regulador da atividade serotoninérgica, através da absorção de 5-HT a partir do espaço extracelular. Aí ocorre um processo denominado recaptção, que consiste na recolha da serotonina na fenda sináptica e o seu armazenamento em vesículas citoplasmáticas nos neurónios pré-sinápticos. Desta forma, é regulada a duração do estímulo. O transportador controla, deste modo, a intensidade e a duração da recaptção da 5-HT nas sinapses serotoninérgicas. Os sintomas de depressão podem ser aliviados ao potenciar a atividade serotoninérgica, usando inibidores da recaptção de serotonina, que antagonizam o 5-HTT (12,15,16).

A noradrenalina e a dopamina são responsáveis pela transmissão da informação das sinapses do SNC, bem como de algumas sinapses do SNA. Contudo, a nível do SNC, estes neurotransmissores não se encontram em concentrações iguais. No que diz respeito às catecolaminas presentes, a concentração de DA é bem maior do que a das restantes (21).

A dopamina é um neurotransmissor envolvido nos circuitos de motivação e no reforço positivo do mecanismo de recompensa. Afeta também funções cognitivas e motoras, tais como a memória em construção ou o controlo de comportamento. Em casos de doença de Parkinson observa-se um défice dopaminérgico, verificando-se um elevado número de casos de doentes com depressão associada. Também foi observado que em doentes com depressão, o metabolito da dopamina, designado por ácido homovanílico, se encontrava em menores quantidades, no líquido cefalorraquidiano. A nível celular, a ação da dopamina depende do subtipo de recetor presente: D₁, D₂, D₃ ou D₄. Contudo, destes recetores, o recetor D₂ tem sido o alvo terapêutico primário para o desenvolvimento de novas moléculas para o tratamento da depressão (12,15,16,21).

A catecolamina noradrenalina que está envolvida em processos excitatórios, tem como principais funções o aumento da pressão arterial, a resistência aumentada dos

vasos periféricos e potenciar um efeito cronotrópico positivo (16). A sua atividade é regulada através do seu transportador (NET) que, à semelhança do SERT, determina a ação da noradrenalina libertada para o espaço extracelular, em conjunto com o VMAT-2 (transportador vesicular de monoaminas no SNC que protege as monoaminas da depleção pelas monoaminoxidases) (22).

Duas enzimas que têm um papel na metabolização das aminas biogénicas são as monoaminoxidase e a catecol-o-metiltransferase (COMT). Tanto a MAO como a COMT são largamente distribuídas pelo organismo, onde atingem máximas concentrações no rim e no fígado. No entanto, a MAO é a responsável pela degradação destes neurotransmissores, no cérebro. Existem duas isoformas desta enzima, MAO-A e MAO-B, cada uma específica de um substrato. No que toca ao neurotransmissor dopamina, estas isoenzimas metabolizam-no de igual forma, contudo, relativamente aos restantes, a MAO-A metaboliza, preferencialmente, a 5-HT e NA e, encontra-se essencialmente no *locus ceruleus*, ao passo que a MAO-B é específica para a β -feniletilamina e benzilamina e encontra-se no hipotálamo posterior, nas células de glia em regiões que contêm terminais nervosos, bem como nos osteócitos dos vasos sanguíneos (21,22). Os inibidores das MAO podem causar um aumento na quantidade das reservas destas aminas e a sua libertação nos terminais nervosos, levando a um aumento da atividade monoaminérgica (18,21).

Existem vários dados que suportam a hipótese das monoaminas. Sabe-se que os tratamentos com reserpina, cujo efeito é a depleção de monoaminas pelas MAOs (resultado da inibição do VMAT-2) estão associados ao aparecimento de depressão num determinado subconjunto de doentes. Para além disso, doentes deprimidos (e com um historial de depressão) que respondem a antidepressivos serotoninérgicos, tais como a fluoxetina sofrem reaparecimento de sintomas depressivos quando passam para dietas livres de triptofano, o precursor da síntese de serotonina. A administração de um inibidor da síntese de noradrenalina está também relacionada com um rápido aparecimento dos sintomas depressivos em doentes que tenham respondido a antidepressivos noradrenérgicos, mas não necessariamente em doentes que tenham apresentado resposta a antidepressivos serotoninérgicos (16,18,21,22).

Outra evidência a favor da teoria das monoaminas (Figura II-3) é o facto de os antidepressivos tricíclicos, comuns na prática clínica, atuarem como inibidores da recaptação de monoaminas, como a noradrenalina e a serotonina nos neurónios pré-sinápticos. Isto conduz a um aumento dessas monoaminas ao nível da fenda sináptica. Esse aumento também é conseguido através do uso de antidepressivos inibidores da monoaminoxidase que inibem a degradação metabólica das monoaminas (12,16,18).

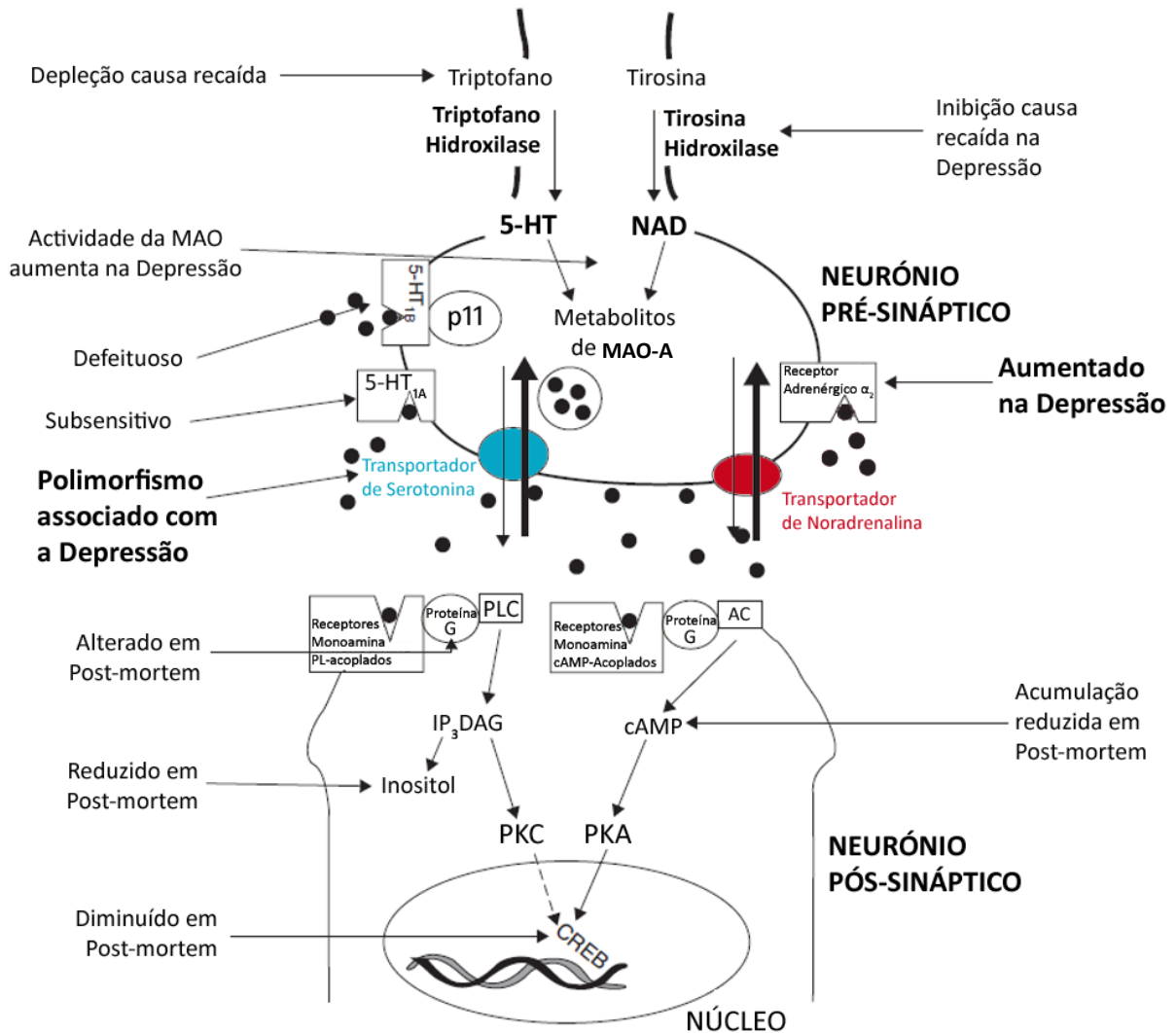


Figura II-3: Hipótese das monoaminas [Adaptado de Chopra et al (18)]

No entanto, sabe-se que a hipótese das monoaminas está incompleta. Muitos estudos não encontraram uma alteração da função ou dos níveis de monoaminas em doentes deprimidos. Existem, também, substâncias que provocam a atividade monoaminérgica mas que não são eficazes como antidepressivos, como por exemplo as

anfetaminas e a cocaína. Para além disso, nem todos os doentes deprimidos respondem da mesma forma ao mesmo antidepressivo e, mais importante ainda, apesar de ocorrer alterações a nível das monoaminas na sinapse ao fim de algumas horas de tratamento, o efeito terapêutico só ocorre após a administração contínua destes medicamentos durante semanas (16,21).

Contudo, através de estudos mais recentes esta teoria tem vindo a sofrer alterações: o aumento agudo de monoaminas, devido ao uso de antidepressivos, leva em certas áreas do cérebro a uma dessensibilização dos auto e heterorreceptores inibidores ao fim de algumas semanas. Daí resultará um aumento da atividade monoaminérgica e, conseqüentemente, uma concordância com a sequência temporal da resposta terapêutica dos doentes. Crê-se que o atraso no início da resposta terapêutica pode ser produzido por mecanismos fisiológicos de retroalimentação inibitória e que só após terapia farmacológica crónica é que a dessensibilização gradual dos autorreceptores leva a um aumento da neurotransmissão. Assim se poderia explicar por que razão, alguns doentes apresentam agravamento agudo da depressão ou ideação suicida nos primeiros dias de tratamento com antidepressivos, durante os quais seria importante haver um acompanhamento rigoroso destes indivíduos (21,22).

Além disso, estão a ser estudadas outras moléculas como possíveis candidatos a antidepressivos que não agem diretamente sobre o sistema das monoaminas. Estes incluem antagonistas de glutamato, agonistas da melatonina, e agentes glucocorticosteróides (6).

Perante isto, podemos afirmar que as monoaminas apresentam uma função importante na etiologia da doença, mas não exclusiva na fisiopatologia de depressão.

2.3.1.3. Outras teorias

Há quem sugira que as interações neuroimunes provocam alterações no hipotálamo-pituitário-adrenal e que influencia os níveis de serotonina e noradrenalina (12,15,23). Os processos neuroimunes envolvem as citocinas, que são mediadores

humorais da imunidade inata e adquirida, mas também são importantes moduladores do humor. Estudos recentes (12,23,24) sugerem que a liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias levam a um estado doente (com sintomas de fadiga e letargia) e sintomas de ansiedade e depressão. Cerca de 30% dos doentes que estejam a fazer tratamento com interferões desenvolvem depressão como um efeito adverso ao tratamento. Depressão grave é associada à ativação imunológica, em particular, ao aumento das concentrações de citocinas. As citocinas pró-inflamatórias estão associadas à depleção do triptofano e que poderão influenciar a atividade noradrenérgica e que estimulam o eixo HPA (12,23,24).

A quantidade de cortisol no sangue parece também influenciar o volume do hipocampo: quanto maior a quantidade, menor o volume do hipocampo. Durante uma situação de *stress*, tanto físico como psicológico, pode haver um aumento da produção de cortisol a nível das glândulas suprarrenais (15).

Outros casos de depressão pareceram estar associados a anormalidades metabólicas, tais como resistência à insulina, obesidade e síndrome de Cushing (12,15).

2.3.2. Fatores Genéticos

Existem fatores genéticos que influenciam a suscetibilidade que uma pessoa tem para a depressão. Alguns estudos efetuados com gémeos mostram que a ocorrência deste distúrbio chega aos 37%, no caso de serem gémeos homozigóticos. Outras perturbações, como a perturbação bipolar, atingem valores superiores. Portanto, é um fator de risco ter familiares de primeiro grau de parentesco que sofram de depressão (13,15).

Existe uma intensa investigação a incidir na região do promotor do gene que codifica o transportador da serotonina (SLC6A4), pois existe aí um polimorfismo resultante de uma inserção ou uma deleção de 44bp (25), que irá influenciar a regulação da quantidade deste transportador. Os indivíduos que são homozigóticos para o alelo S (*Short*) podem sofrer de depressão mais facilmente e/ou apresentarem comportamento

suicida em resposta ao *stress*, uma vez que possuem menor atividade de transcrição do gene e, conseqüentemente, menor recaptação da serotonina. Para além disso, estes indivíduos também podem ter menos tendência a responder e tolerar antidepressivos serotoninérgicos. Os indivíduos que possuam o alelo L (*long*) tendem a ser mais resistentes ao *stress* e podem responder melhor a antidepressivos serotoninérgicos (15,16,25).

2.3.3. Fatores Psicossociais

Os fatores psicossociais incluem fatores intrapessoais, podendo ser psicodinâmicos ou relativos à personalidade. Os psicodinâmicos podem ser cognitivos - o modelo cognitivo de Beck, ou a tríade cognitiva, defende que a depressão pode ser compreendida como sendo decorrente das próprias cognições e esquemas cognitivos disfuncionais dos indivíduos. O indivíduo tem uma percepção negativa de si próprio e apresenta neuroticíssimo, ou seja, existe uma afetividade negativa da pessoa face a eventos de tensão na sua vida. Daí que a interpretação que faz da sua experiência atual é hostil e frustrante, e tem uma visão catastrófica do futuro. Os fatores relativos à personalidade associam indivíduos mais tímidos e introvertidos a uma maior probabilidade de desenvolver depressão (26).

Existem também fatores interpessoais, que dizem respeito ao suporte familiar e ao estado laboral, ou seja, indivíduos divorciados ou viúvos, e desempregados terão maior probabilidade de sofrer depressão. Também se inclui nos fatores psicossociais as experiências traumáticas na infância ou acontecimentos stressantes recorrentes também denominados de fatores ambientais (13).

2.4. Fatores de risco para a depressão

Para além dos fatores anteriormente mencionados, outros fatores também levam a uma maior predisposição para o desenvolvimento de uma perturbação depressiva. Inclui-se os fatores sociodemográficos, como o género, a etnia, o estatuto

socioeconómico, e a idade, ou seja, estas perturbações são mais frequentes em indivíduos do sexo feminino, em caucasianos e em pessoas com maiores dificuldades económicas. Note-se que a perturbação depressiva *major* pode aparecer em qualquer idade, no entanto, é mais provável que surja na puberdade ou em idade jovem. Estudos recentes indicam que as faixas etárias críticas para o início da depressão *major*, são entre os 15 e os 19 anos e os 25 e 29 anos de idade (1). Contudo, há vários casos em que surge numa idade mais tardia.

Existem ainda outros fatores importantes, como a passagem por um período pós-parto, a existência de co-morbilidades, por exemplo, dor crónica, doentes oncológicos, obesidade mórbida, diabetes, doentes com VIH, o abuso de substâncias e casos de perturbações de ansiedade e de personalidade *borderline* (13).

Além disso, alguns medicamentos têm sido observados que podem induzir depressão. Estes incluem beta-bloqueadores, clonidina, reserpina, metildopa, barbitúricos, corticosteróides, e benzodiazepínicos (13).

2.5. Diagnóstico da depressão

Os critérios e os métodos de diagnóstico das perturbações depressivas têm sofrido grandes alterações ao longo dos anos, durante os quais a atenção dos profissionais de saúde se tem concentrado na sua compreensão etiológica para a sua descrição clínica, diagnóstico e tratamento (27).

Segundo a classificação do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-V)(13), existem vários tipos de perturbações de humor, das quais fazem parte as perturbações depressivas que incluem a desordem depressiva *major* e a distímia; as perturbações bipolares, que podem ser de vários tipos (I a IV), e outros tipos de perturbações depressivas baseados na etiologia, nomeadamente a perturbação disfórica pré-menstrual, a perturbação induzida por substância/medicamento e a perturbação depressiva secundária a condição médica. Todas estas perturbações, à exceção da desordem bipolar, são classificadas como

perturbações unipolares. No que diz respeito à doença bipolar, o DSM-V assume que difere da unipolar quanto à etiologia e sintomatologia. Essa não será objeto de discussão deste trabalho, que se restringirá às depressões unipolares, especialmente a depressão *major* (13).

Relativamente ao DSM-V, a depressão *major* representa a condição clássica do grupo de desordens depressivas deste manual. É caracterizada por episódios discretos com uma duração mínima de 2 semanas (embora a maioria dos episódios dure muito mais tempo), que envolvem mudanças significativas no humor, na cognição, nas funções neurovegetativas e episódios de remissão. Uma forma mais crónica de depressão, denominada desordem depressiva persistente, é diagnosticada quando a perturbação do humor continua durante pelo menos 2 anos em adultos ou 1 ano em crianças. Este diagnóstico, novo no DSM-V (13), engloba as categorias de diagnóstico do DSM-IV de depressão *major* bem como as de distímia. A distímia difere da depressão *major*, pois consiste numa depressão crónica moderada e menos severa que a depressão *major*. Apresenta uma duração de cerca de dois ou mais anos e é caracterizada por sintomas crónicos que não são incapacitantes, mas comprometem o equilíbrio normal e o bem-estar emocional. No entanto, muitos doentes com distímia, em algum momento das suas vidas, desenvolvem episódios de depressão *major* (depressão dupla) e outros não se apercebem de que estão emocionalmente instáveis e deprimidas. No sentido de tornar o diagnóstico mais preciso e seguro, o DSM-V recomenda que estejam presentes no mínimo cinco dos sintomas listados (Quadro II-1) durante pelo menos duas semanas, quase todos os dias ou a maior parte do dia.

Quadro II-1: Sintomas para diagnóstico da perturbação depressiva *major* [adaptado de DSM-V (13)]

1. Humor deprimido, durante maior parte do dia, quase todos os dias, seja pela pessoa (por exemplo com sentimentos de tristeza, sem esperança, de vazio) ou feita por observação por terceiros (relatos que aparenta estar sempre triste) – de notar, que em adolescentes ou crianças, a apresentação do humor pode ser de irritabilidade;
 2. Diminuição clara do prazer ou do interesse pelas atividades habituais (anedonia), durante maior parte do dia, quase todos os dias;
 3. Perda de peso ou aumento significativo de peso, isto é, alteração de pelo menos de 5% do peso em um mês (com perda ou aumento de apetite);
 4. Insónia ou hipersónia quase todos os dias;
 5. Agitação ou inibição psicomotora;
 6. Fadiga ou perda de energia;
 7. Sentimentos de desvalorização ou culpa excessiva ou inapropriada;
 8. Diminuição da capacidade de pensamento ou concentração, indecisão;
 9. Pensamentos recorrentes acerca de morte/ideação suicida recorrente/planos de suicídio/tentativas de suicídio
-

Estes sintomas terão que causar sofrimento de significância clínica e prejuízo na vida social, ocupacional e outras áreas importantes de funcionamento do indivíduo e o episódio não pode ser atribuído a efeitos psicológicos provocados por uma substância ou outra condição médica. Doentes com historial de esquizofrenia ou de outras perturbações psicóticas ou que já tenham sofrido um episódio maníaco ou hipomaníaco são excluídos do diagnóstico da depressão *major* (13).

No concerne à Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (ICD-10), esta difere do DSM-V na classificação da doença, pois esta vai depender do número de sintomas e severidade dos episódios depressivos, os quais podem ser caracterizados como leve, moderado ou severo e é feita uma distinção entre pessoas com e sem historial de episódios maníacos (28). Os episódios de depressão podem ser crónicos com recaídas, especialmente se não forem tratados. A perturbação depressiva recorrente é caracterizada pela presença de episódios depressivos repetitivos (28).

O diagnóstico da PDM pelo ICD-10 passa pela presença de pelo menos dois sintomas nucleares, e de mais dois outros sintomas, designados sintomas acessórios, perfazendo um mínimo de quatro sintomas. Deverão ocorrer durante duas semanas, excluindo casos resultantes do consumo de substâncias psicoativas e a presença de uma perturbação mental orgânica (28). Os sintomas nucleares incluem o humor deprimido, diminuição clara do interesse ou prazer e diminuição da energia ou aumento da fadiga. Os sintomas acessórios incluem a perda de confiança ou de autoestima, sentimentos de culpa inapropriados, pensamentos recorrentes de morte ou suicídio, diminuição da capacidade de concentração, como indecisão, hesitação, perdas de memória, alteração na capacidade psicomotora, insónia ou hipersónia e ganho ou perda de apetite e peso, com uma variação significativa de 5% do peso corporal num mês (28).

Pode-se inferir que ao se utilizar os critérios de diagnóstico do ICD-10 comparativamente com o de DSM-V, mais pessoas serão identificadas com a apresentação de um quadro depressivo, uma vez que no primeiro apenas são necessário estar presente quatro sintomas enquanto, no segundo, são necessários cinco (27).

No que concerne a diferenças entre os tipos de episódio de depressão *major*, um indivíduo com um episódio de depressão leve terá algumas dificuldades em manter atividades sociais e laborais, mas provavelmente não perderá totalmente essa capacidade. Num episódio moderado, o indivíduo terá uma grande dificuldade em continuar a sua vida social, o seu trabalho e atividades do quotidiano. Durante um episódio depressivo severo, é improvável que o doente seja capaz de prosseguir normalmente com a sua vida profissional, social e doméstica, uma vez que os sintomas causam um mal-estar clinicamente significativo ou um deficiente funcionamento social ou ocupacional (28).

2.6. Tratamento

2.6.1. Terapêutica medicamentosa: Classificação dos Antidepressivos

Os antidepressivos são recomendados como tratamento de primeira linha para a maioria dos doentes adultos que experimentam sintomas moderados a graves de depressão (29).

Os antidepressivos atualmente disponíveis são consideravelmente diferentes entre si, a nível químico. Essas diferenças e os seus diferentes mecanismos de ação estão na base da sua classificação em vários subgrupos diferentes (16). Os fármacos que são utilizados no tratamento de perturbações depressivas incluem os agentes de primeira geração - antidepressivos tricíclicos e inibidores das monoaminoxidases - e os agentes de segunda geração - inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina, e outros antidepressivos com diferentes mecanismos de ação (30).

2.6.1.1. Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina representam uma classe quimicamente diversa e atuam essencialmente no transportador da serotonina, inibindo a sua ação. Através da ligação alostérica do SERT, impede-se a recaptção da serotonina do neurónio pré-sináptico, a qual fica disponível na fenda sináptica, potenciando e prolongando a sua ação (16,22,31).

O desenvolvimento desta classe surgiu a partir da procura de moléculas com alta afinidade pelos recetores das monoaminas, mas com pouca afinidade pelos recetores da histamina, acetilcolina, e adrenérgicos α_1 , a qual é observada nos antidepressivos tricíclicos (30,32,33).

Moléculas que pertencem a esta classe são: a fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram e escitalopram (Figura II-4) (16). Para além da sua utilização na perturbação depressiva *major*, os SSRI podem ainda ser usados no tratamento de outras

perturbações, como a bulimia nervosa e perturbações de pânico, obsessivo-compulsiva e de ansiedade, e Síndrome de Tourette (34,35).

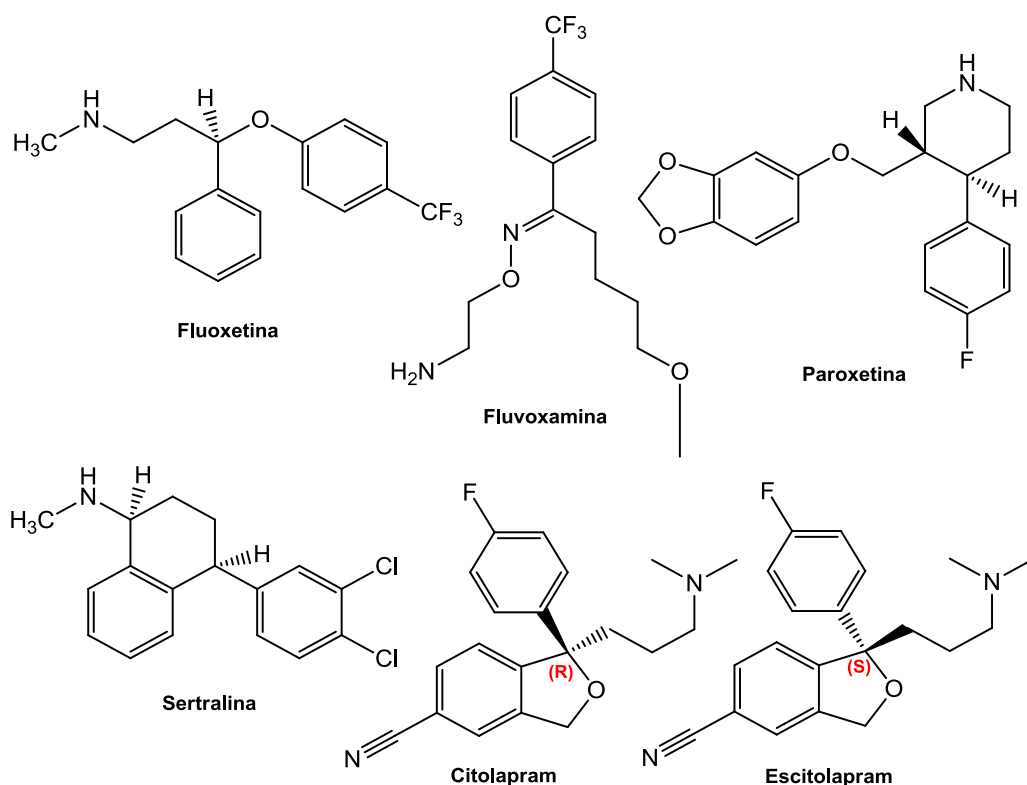


Figura II-4: Representação da estrutura de alguns inibidores seletivos da recaptação de serotonina (16).

Relativamente à farmacocinética destes fármacos, a fluoxetina difere dos outros antidepressivos em diversos fatores. A sua metabolização origina o seu produto ativo, a norfluoxetina, que apresenta elevadas concentrações plasmáticas, comparativamente com a fluoxetina. O tempo de semi-vida de eliminação da norfluoxetina é cerca de 3 vezes superior à da fluoxetina o que contribui para que seja o SSRI com maior tempo de semi-vida. Assim sendo, em caso de substituição do antidepressivo, a fluoxetina deve ser descontinuada quatro semanas ou mais antes de um inibidor das monoaminooxidases ser administrado, de modo ao evitar a ocorrência de síndrome serotoninérgica. Esta síndrome trata-se de uma série de sintomas que surgem em simultâneo ou sequencialmente, de tal modo graves que podem levar à hospitalização ou a morte do indivíduo. Os sintomas podem ser de vários tipos: psiquiátricos (agitação, confusão,

hipomania, possibilidade de coma), motores (mioclonia, tremor, hiperreflexia, rigidez, hiperatividade), vegetativos (hipo ou hipertensão, taquicardia, arrepios, hipertermia, sudação) e/ou gastrointestinais (diarreia) (9,16,36–38).

A fluoxetina e o seu metabolito norfluoxetina são potentes inibidores do complexo enzimático citocromo P450 (CYP), nomeadamente, o CYP2D6 e inibidores moderados do CYP2C9. Também inibem o CYP2C19 e CYP3A4, ainda que em menor proporção. Por este motivo, é necessário ter em atenção a utilização concomitante de outros fármacos que sofram metabolização hepática por estas enzimas, nomeadamente antipsicóticos como a risperidona, haloperidol e a clozapina, anticoagulantes como varfarina, e antiepiléticos como a fenitoína e carbamazepina (30,32,39). Outro SSRI, que é também um potente inibidor do CYP2D6 é a paroxetina, o que pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas de fármacos metabolizados por esta enzima. Além disso, o CYP1A2, CYP3A4 e o CYP2C19 são inibidos pela fluvoxamina (32,39).

Os SSRI, à semelhança dos outros antidepressivos, são altamente lipofílicos. A sua popularidade deve-se à facilidade do seu uso, segurança em caso de *overdose*, boa tolerância, baixo custo e pelo seu largo espectro de indicações terapêuticas (9,16,30,31). Contudo, como nos demais medicamentos, os SSRI também apresentam reações adversas aos medicamentos (RAM), devido à forte inibição do SERT, não apenas no cérebro mas também pelo restante organismo. Um aumento da atividade serotoninérgica no aparelho gastrointestinal está frequentemente associado a náuseas, diarreia, dores de estômago e outros sintomas gastrointestinais. Normalmente, estes efeitos adversos tendem a melhorar ao fim de uma semana de tratamento. Outras RAM conhecidas são insónia, cefaleias, e alterações sexuais como a perda de libido, disfunção eréctil e anorgasmia (16,34,35).

2.6.1.2. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina incluem a venlafaxina, a duloxetina e o milnaciprano (Figura II-5). Apesar de estas moléculas serem quimicamente diferentes entre si, todas elas inibem a recaptação das monoaminas 5-

HT e NA. Isto significa que estes neurotransmissores não são recaptados pelas células nervosas do cérebro e da medula espinal, levando assim a um aumento da neurotransmissão serotoninérgica e/ou noradrenérgica. Apesar de, tal como acontece nos antidepressivos tricíclicos, todos os SNRI se ligarem ao SERT e ao NET (com afinidades diferentes entre os três), estes não apresentam afinidade para outros recetores e, desta forma, não há presença de efeitos anticolinérgicos e anti-histamínicos (9,16,40).

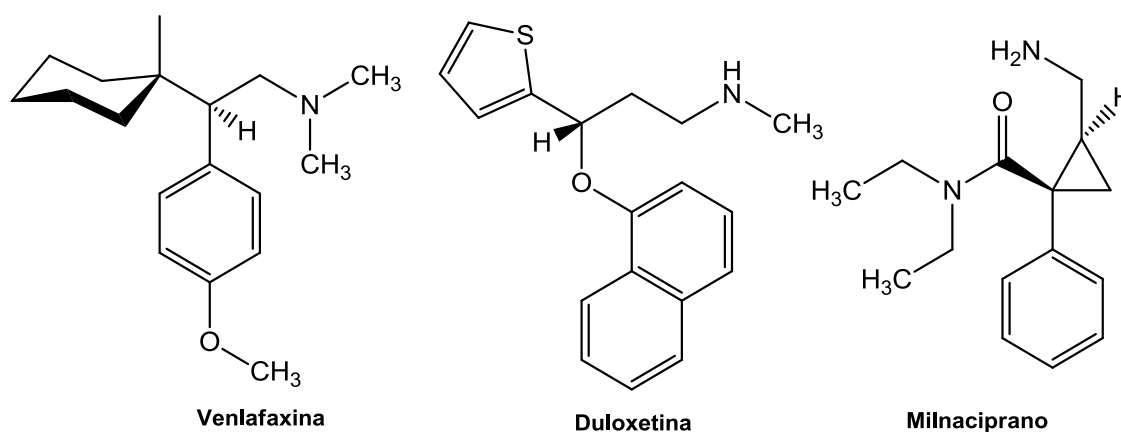


Figura II-5: Representação da estrutura de alguns inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (16).

A venlafaxina apresenta maior afinidade para o recetor SERT do que para o NET, portanto o seu efeito inibidor acaba por ter um efeito sequencial – primeiro atua no recetor SERT, só depois no NET. Esta inibição sequencial explica o aparecimento dos efeitos adversos, resultantes do aumento da atividade serotoninérgica, como o aparecimento de cefaleias, náuseas, fadiga e disfunção sexual. Mais tarde há um aumento conjunto dos efeitos relativos à noradrenalina e serotonina, nomeadamente, boca seca e suores noturnos. Relativamente à sua farmacocinética, a venlafaxina é metabolizada no fígado pelas isoenzimas CYP2D6 e CYP3A4, sendo suscetível a interações medicamentosas, bem como a polimorfismos da isoenzima CYP2D6 (30,40).

Relativamente à duloxetina, esta possui várias indicações terapêuticas, como perturbação depressiva *major*, perturbação de ansiedade e dor neuropática. A duloxetina sofre metabolização hepática, pelo CYP2D6 e CYP1A2, o que indica que

também é suscetível a interações medicamentosas e a polimorfismos da isoenzima CYP2D6 (30,40). A inibição serotoninérgica é mais predominante neste antidepressivo, comparativamente à noradrenérgica (40).

2.6.1.3. Antidepressivos Tricíclicos

Esta classe apresenta vários antidepressivos diferentes e todos eles têm uma característica em comum: são constituídos por três anéis cíclicos na sua estrutura. Podem ser classificados em dois grupos: aminas terciárias, tais como a amitriptilina, a clomipramina, a imipramina, a trimipramina e a doxepina; e aminas secundárias, tais como a maprotilina e a nortriptilina (Figura II-6)(9,16,22).

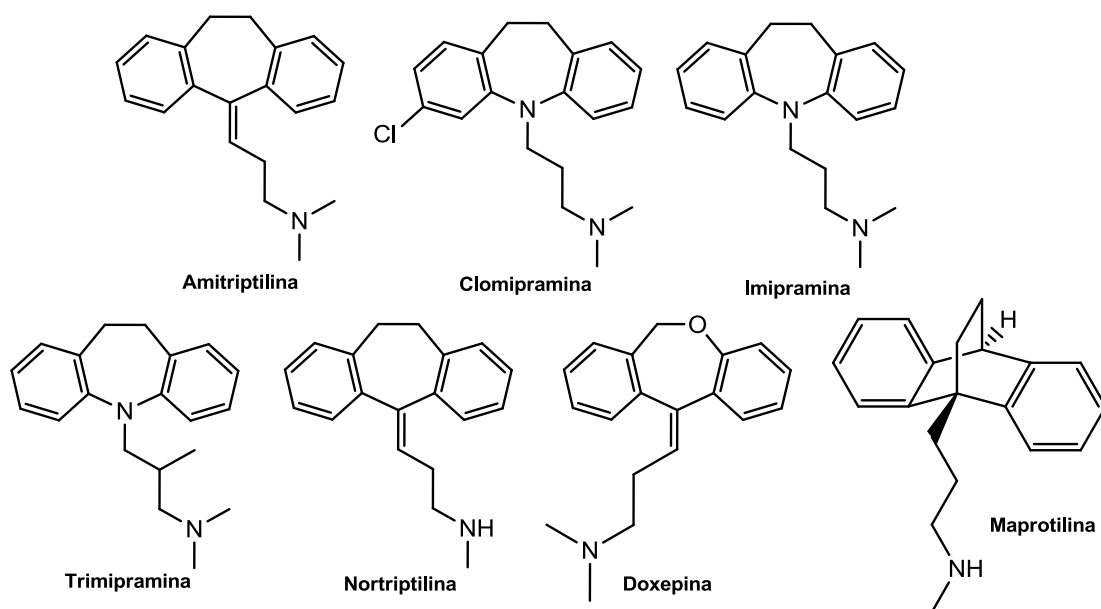


Figura II-6: Representação da estrutura de alguns antidepressivos tricíclicos (16).

Atualmente, os antidepressivos tricíclicos são utilizados como fármacos de segunda linha, isto é, quando não há resposta aos SSRI e aos SNRI. O seu uso foi descontinuado ao longo do tempo, uma vez que apresentam mais efeitos adversos, menos tolerância em relação aos novos antidepressivos e o facto de apresentarem

grande letalidade em caso de *overdose* (16,34). Outras indicações desta classe de AD são o tratamento da dor, enurese e insónia (16).

O mecanismo de ação destes AD passa pela inibição pré-sináptica, não seletiva, da recaptção das monoaminas noradrenalina e serotonina. Diferem significativamente nas suas afinidades para o SERT e o NET. As amins terciárias inibem preferencialmente a recaptção de 5-HT, enquanto as secundárias a de NE. A trimipramina é uma exceção, uma vez que não apresenta efeitos inibidores prominentes entre transportadores. Os TCA não bloqueiam o transportador da dopamina, no entanto, podem influenciar o efeito deste neurotransmissor ao inibir um transportador não específico da dopamina e também ao provocar a dessensibilização dos autorreceptores D₂, levando a um aumento da atividade dopaminérgica (22).

Ao contrário dos SNRI, esta classe de antidepressivos não exibe uma seletividade no que toca a outros recetores do SNC e isto contribui para os vários efeitos adversos que esta classe apresenta. Estes fármacos atuam como: antagonistas dos recetores muscarínicos, levando às RAM mais comuns, que incluem obstipação, retenção urinária, visão turva, xerostomia; antagonistas dos recetores H₁ da histamina, que provocam o aumento de peso e sedação; antagonistas dos recetores adrenérgicos α_1 (em menor extensão α_2), que pode levar a hipotensão ortostática e tonturas; e podem também antagonizar os canais de Ca²⁺, levando a arritmias e, em situações mais graves, a paragem cardíaca (16,22,31,34). Relativamente à sua farmacocinética, de uma forma geral, estes antidepressivos apresentam tempos de semi-vida longas, e tanto são substratos como podem possuir um efeito quer inibitório quer indutor do complexo enzimático CYP450 (16).

2.6.1.4. Antagonistas dos Recetores 2A da Serotonina (5-HT_{2A})

O mecanismo de ação desta classe de antidepressivos consiste na ação antagonista do recetor 5-HT_{2A}. A inibição deste recetor é associada a efeitos antidepressivos, antipsicóticos e ansiolíticos. Os antidepressivos desta classe são a nefazodona e a trazodona (Figura II-7). A nefazodona é um inibidor leve do SERT e do

NET, contudo, apresenta uma elevada atividade antagonista do recetor pós-sináptico 5-HT_{2A}, bem como os seus metabolitos (16). Trazodona leva, simultaneamente, à inibição do SERT como possui um efeito antagonista dos recetores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. Esta estimulação contribui para a diminuição dos efeitos adversos deste fármaco, ao contrário do que se verifica com os SSRI e os SNRI (41). A trazodona também apresenta propriedades antagonistas fraco a moderado dos recetores α_1 e α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos e é um moderado antagonista do recetor H1 da histamina (16,41). Estes dois fármacos, também têm efeito sobre os autorrecetores pré-sinápticos do subtipo 5-HT₁, que contribuiu para um aumento da libertação de 5-HT (22).

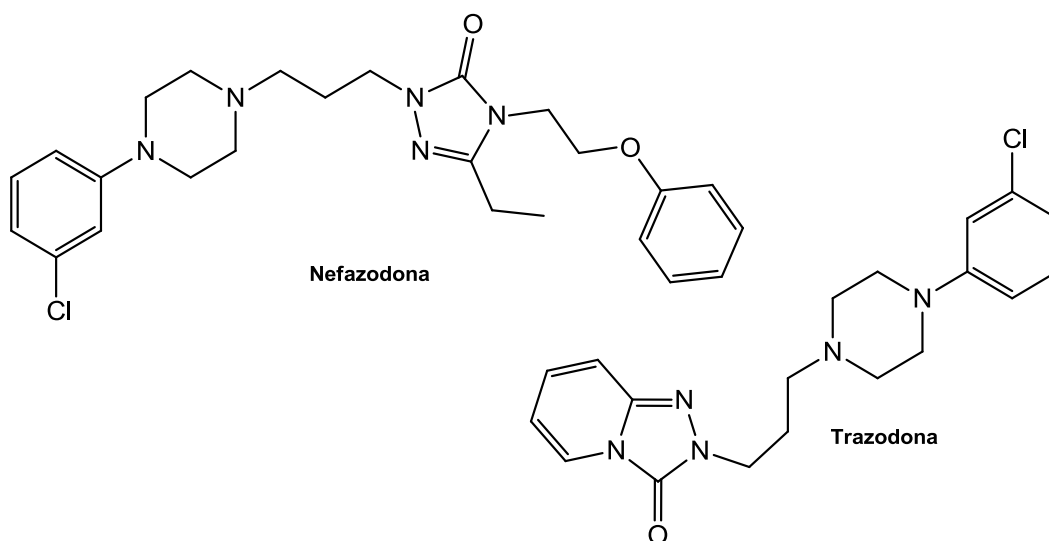


Figura II-7: Representação da estrutura de alguns antagonistas dos recetores 2A da serotonina (5-HT_{2A}) (16).

Relativamente à sua farmacocinética, estes antidepressivos são rapidamente absorvidos e metabolizados no fígado, resultando assim em baixa biodisponibilidade. A nefazodona tem um elevado poder inibidor da isoenzima CYP3A4, portanto há um elevado risco de interações medicamentosas. A nefazodona tem também sido, ao longo dos anos, substituída pela trazodona, devido à sua hepatotoxicidade (9,16).

As indicações terapêuticas destes fármacos é a perturbação depressiva major, contudo, também têm sido utilizados em perturbações de ansiedade. A trazodona é também utilizado, em doses baixas, como hipnótico, sem efeitos de tolerância ou de

dependência. As RAM mais comuns destes fármacos são a sensação de boca seca, sedação, hipotensão ortostática, tonturas, cefaleia e náuseas. A trazodona está também associada a casos de priapismo (9,16,22).

2.6.1.5. Antidepressivos Inibidores das Monoaminoxidases

Foi na década de 50 que a primeira classe de antidepressivos surgiu, com o agente antituberculoso iproniazida como o primeiro MAOI a ser introduzido no mercado – tratando-se de um inibidor irreversível e não seletivo da enzima monoaminoxidase (36). No entanto, estes antidepressivos são pouco utilizados devido à sua toxicidade, efeitos adversos e por serem suscetíveis a interações medicamentosas e com alimentos (16). As *guidelines* recomendam a sua utilização em casos de depressão resistente às outras classes de antidepressivos (37,38).

Relativamente à sua farmacodinâmica, os MAOI levam ao aumento da disponibilidade dos monoaminas biogénicas através da inibição da monoaminoxidase, enzima que é responsável pelo metabolismo e degradação da serotonina, da dopamina, da adrenalina e da noradrenalina (9,16,22,36).

A primeira geração dos MAOI foi alvo de um cuidado especial relativamente à sua utilização. A ausência de seletividade e a ligação irreversível às isoenzimas MAO-A e MAO-B, resulta na cessação das suas atividades metabólicas (as quais apenas normalizam ao fim de algumas semanas sem a toma do MAOI) e, por isso, nos doentes a tomar este tipo de antidepressivos, é necessário impor-se algumas restrições alimentares, nomeadamente na ingestão de alimentos ricos em tiramina e na toma concomitante de fármacos simpaticomiméticos. Isto pode levar a efeitos adversos bastante graves como hipertensão potencialmente fatal. Perante isto, ao longo dos anos, foram desenvolvidos inibidores seletivos, reversíveis e competitivos da MAO-A (isoenzima alvo no caso da depressão): a moclobemida e o pirlindol (Figura II-8) (16,22,36,42). Na utilização destes antidepressivos, o risco de interações medicamentosas foi menor nestas moléculas e a ingestão de alimentos ricos em tiramina era permitida, no entanto, em pequenas quantidades - doses elevadas

poderiam levar à perda de seletividade do medicamento e, conseqüentemente, aos efeitos adversos (9,22).

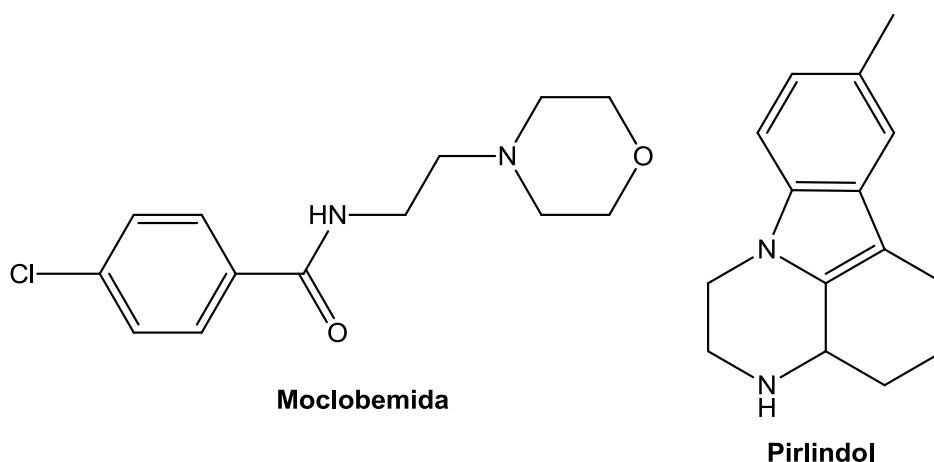


Figura II-8: Representação da estrutura de alguns antidepressivos inibidores das monoaminoxidases: moclobemida (16) e pirlindol (42).

Relativamente à farmacocinética desta classe há que ter especial atenção ao efeito inibitório do complexo enzimático P450, nomeadamente o CYP1A2 no caso da moclobemida, dado que poderá provocar interações medicamentosas (16). Outras interações medicamentosas ocorrem devido ao seu metabolismo de ação, uma vez que estes antidepressivos levam ao aumento das monoaminas, como a serotonina, o uso concomitante de qualquer fármaco que atue como inibidor da sua recaptção, pode levar ao risco de uma síndrome serotoninérgica (9,16,36).

2.6.1.6. Antidepressivos Atípicos

Este grupo refere-se a moléculas que não pertencem a nenhum outro grupo e que são demasiado diferentes entre si, a nível estrutural e de mecanismo de ação. Pertencem a este grupo as moléculas bupropiom, reboxetina, mirtazapina e mianserina (Figura II-9) (16).

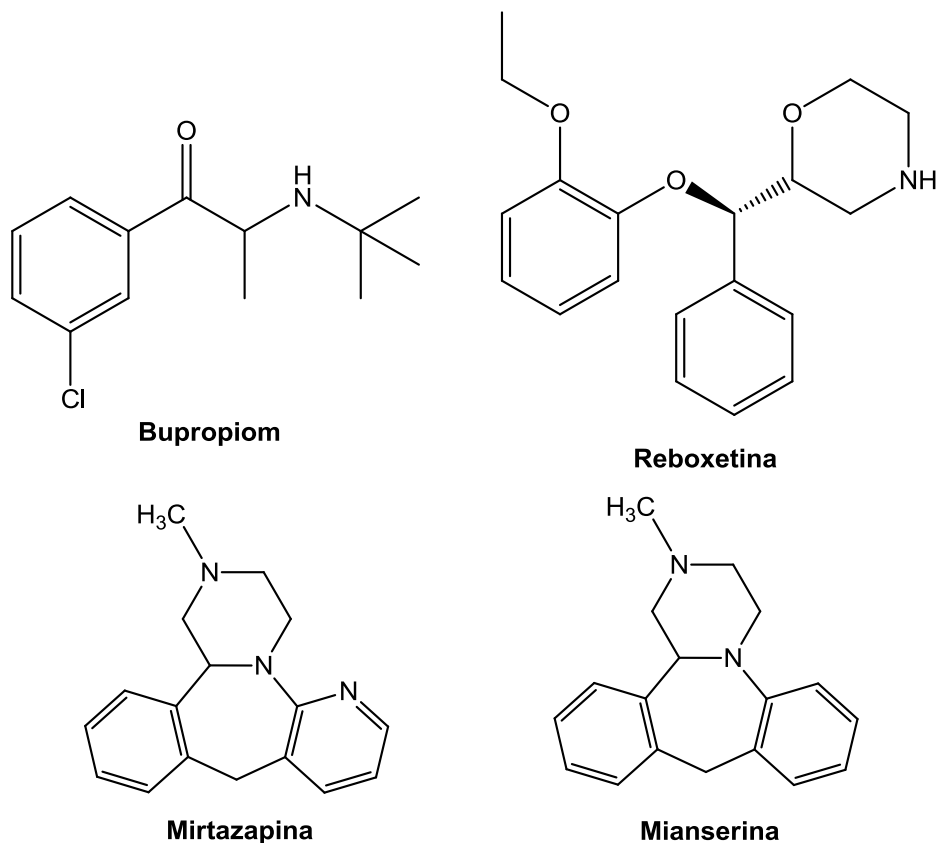


Figura II-9: Representação da estrutura de alguns antidepressivos atípicos (16).

A estrutura química do Bupropiom é semelhante à das anfetaminas e também apresenta atividades estimulantes do sistema nervoso central. É utilizado como antidepressivo desde de 1989, contudo o seu mecanismo não é bem claro. Estudos realizados com animais indicam que bupropiom e o seu maior metabolito hidroxibupropiom atuam como inibidores da recaptção da noradrenalina e dopamina e que levam à libertação pré-sináptica de noradrenalina e dopamina (16,22,43). Esta molécula tem alguma semelhança com os SSRI, a nível de eficácia e tolerabilidade, mas está menos associada a casos de sonolência e disfunção sexual. Os seus efeitos adversos incluem cefaleias, tremores e ansiedade e, em caso de sobredosagem, existe um elevado risco de convulsões devido à diminuição do limiar convulsivo. Além disso, o bupropiom é um forte inibidor do CYP2D6 e é metabolizado essencialmente pelo CYP2B6, portanto quando existe toma concomitante de fármacos substratos destas isoformas é necessário tomar certas precauções. Além do tratamento de casos de depressão, esta molécula também é utilizada para cessação tabágica (16,22,43).

A reboxetina foi um dos primeiros inibidores de noradrenalina a ser descoberto. Atua ligando-se ao NET e bloqueando, deste modo, a recaptção extracelular da noradrenalina, não possuindo ação sobre o sistema serotoninérgico. Os efeitos adversos mais comuns incluem xerostomia, tonturas, obstipação, sudorese, taquicardia e problemas urinários (44).

A mirtazapina e a mianserina são análogos estruturais do 5-HT com efeitos antagonistas potentes nos recetores pós-sinápticos dos subtipos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, e podem produzir uma *down-regulation* gradual dos recetores 5-HT_{2A}. A mirtazapina limita a efetividade ao bloquear heterorrecetores α_2 -adrenérgicos nos neurónios serotoninérgicos, bem como os autorrecetores α_2 -adrenérgicos e 5-HT_{2A} em neurónios noradrenérgicos (22). Estes efeitos contribuem para a libertação das monoaminas serotonina e noradrenalina, o que contribui para o efeito antidepressivo destes fármacos (22). É um antidepressivo com propriedades ansiolíticas devido à sua ação inibitória nos recetores 5-HT₂, os quais medeiam a agitação observada com outros antidepressivos serotoninérgicos. A mirtazapina é, também, um potente antagonista dos recetores H1 da histamina, daí os seus efeitos sedativos (9,16,22). Relativamente às RAM destes antidepressivos, para além dos efeitos secundários em comum com os SSRI, pode causar sedação, aumento de apetite e de peso (9). No que diz respeito à sua farmacocinética, a sua metabolização é feita por vários CYP, incluindo CYP2D6, CYP3A4 e CYP1A4. Apresenta um tempo de semi-vida de 20 a 40 horas e trata-se de um fármaco relativamente seguro em casos de sobredosagem, com poucas interações medicamentosas e sem sintomas de descontinuação (16,22).

2.6.1.7. Agonistas dos Recetores de Melatonina

A agomelatina (Figura II-10) foi sintetizada pela primeira vez em 1992, mas só foi lançada no mercado em 2009. É o antidepressivo mais recente e inovador. Trata-se de um análogo estrutural sintético da melatonina e possui um efeito agonista dos recetores MT1 e MT2 e antagonista dos recetores 5-HT_{2C}. A melatonina é sintetizada pelos pinealócitos, localizados na glândula pineal, e a sua função passa pela regulação do ritmo circadiano e na PDM há normalmente alterações do ciclo circadiano (9,34,45–47).

O facto de ser antagonista dos recetores 5-HT_{2c} leva ao aumento da neurotransmissão da noradrenalina e da dopamina (48,49,50).

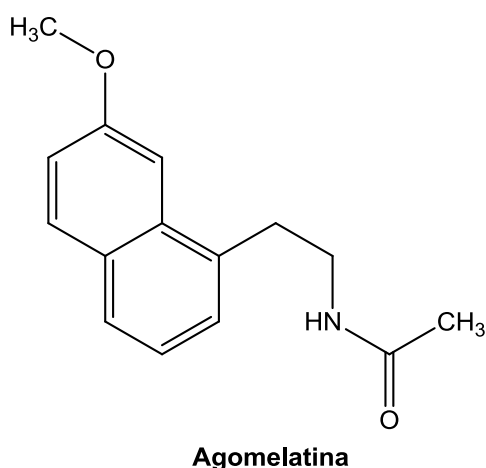


Figura II-10: Representação da estrutura da agomelatina (48).

A função da agomelatina é regular os distúrbios do ritmo circadiano, uma vez que reduz a temperatura corporal, aumenta as horas e a qualidade do sono, sem provocar sonolência diurna e efeitos sedativos. As RAM da agomelatina não menos graves do que as de outras moléculas antidepressivas. Ao contrário dos SSRI, não levam ao aumento dos níveis de serotonina, portanto não existem tantas reações adversas a nível sexual, gastrointestinal e metabólico. Casos os doentes apresentem insuficiência hepática, não é recomendado que tomem este medicamento e deverá ser usado com precaução caso haja o consumo concomitante de fármacos inibidores do CYP1A2, pois é essa a isoenzima responsável pela metabolização da agomelatina (45–47).

2.6.2. Objetivos do tratamento da depressão

O tratamento da depressão tem em vista a sua remissão, a qual pode ser definida de diferentes formas, conforme a evolução dos sintomas e da sua intensidade. Quando a remissão é completa o indivíduo é assintomático ou poderá apresentar apenas sintomas residuais. Fala-se em remissão parcial quando ocorre a redução de 25% dos

sintomas, portanto, o indivíduo já não está totalmente sintomático, mas ainda apresenta alguns sintomas, podendo estes ser: tristeza, culpabilidade, insônia, ansiedade, incapacidade para o trabalho, redução do campo de interesses, fadiga, redução da libido, dificuldades cognitivas, bem como diversos sintomas físicos, como por exemplo mialgias, dor osteoarticular e epigastralgias (37,38). A manutenção destes sintomas e dos fatores de risco, como evitar a interrupção precoce do medicamento e garantir a manutenção dos estímulos depressogênicos, é fundamental para evitar que ocorra uma recaída - fenômeno de regresso dos sintomas pouco tempo depois de uma resposta positiva ao tratamento (37,38,49,50).

Neste âmbito, a resposta é quando ocorre uma remissão com redução de pelo menos 50% dos sintomas depressivos e a recuperação de um episódio depressivo é a remissão completa, sem apresentação de mais nenhum sintoma, durante mais de oito semanas (37,38,49).

2.6.2.1. Fases de Tratamento

O tratamento da depressão pode ser dividido em três fases (Figura II-11): fase aguda, fase de continuação e fase de manutenção. A fase aguda tem como objetivo a remissão dos sintomas e o início da recuperação do funcionamento psicossocial. O período desta fase é de cerca de 6 a 12 semanas, e se o doente estiver assintomático por seis meses é considerado recuperado do episódio agudo. A fase de continuação visa a prevenção da ocorrência de uma recaída, que pode ocorrer 4 a 9 meses depois da remissão dos sintomas (49,50). O tratamento de manutenção vai depender do número de episódios depressivos que o indivíduo tenha sofrido e, portanto, está indiciado para os doentes com grande risco de recorrência (aparecimento de um novo episódio depressivo) ao longo da vida. Isto significa que são doentes com depressões crônicas (duração superior a dois anos), episódios graves (doentes que tenham feito tentativas de suicídio ou com sintomas psicóticos), depressões resistentes ao tratamento (mais de dois episódios em dois anos), depressões recorrentes (três ou mais episódios ao longo da vida) e depressão em idosos. Deste modo, se se tratar de um primeiro episódio, o tratamento deverá durar no mínimo seis meses após a remissão total. Caso o indivíduo

tenha sofrido já dois ou mais episódios, o tratamento deverá durar, pelo menos, dois anos, podendo, em alguns casos, prolongar-se para toda a vida (37,38,49,50).

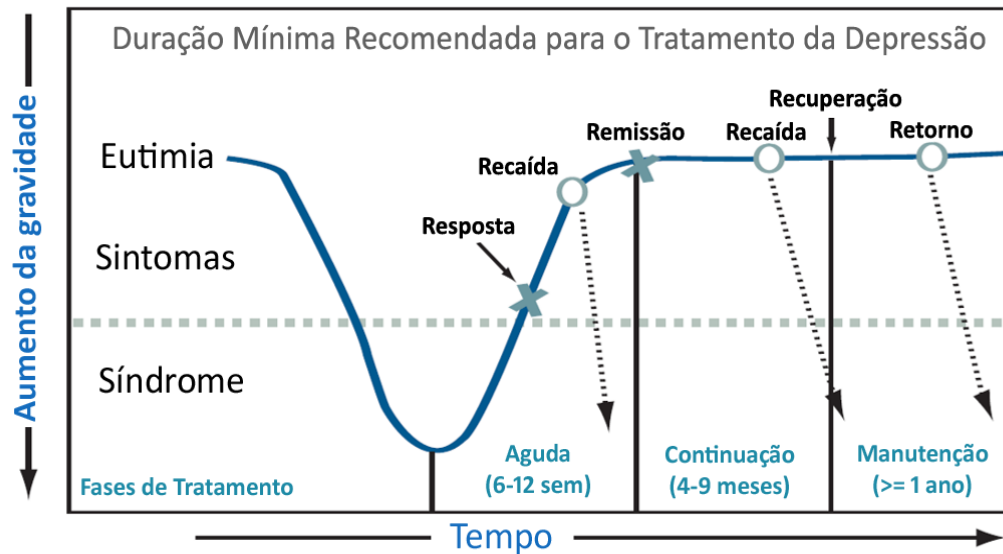


Figura II-11: As fases do tratamento da depressão [adaptado de Halfin (50)]

Os objetivos do tratamento de um episódio agudo de depressão são eliminar ou reduzir os sintomas de depressão, minimizar os efeitos adversos, garantir a adesão ao regime terapêutico, e a recuperação dos níveis normais de funcionamento e bem-estar do indivíduo (31). O tratamento vai consistir na administração de medicamentos antidepressivos, psicoterapia, terapia electroconvulsiva ou a combinação das várias opções terapêuticas. A escolha de opções terapêuticas vai depender das necessidades dos indivíduos depressivos, isto é, das características da sua depressão e das suas circunstâncias sociais. Os profissionais de saúde deverão seguir um modelo *stepped-care* (Figura II-12)(27), no qual está indicado qual a intervenção mais adequada para cada tipo de sintomas apresentados pelo doente (27,31,51).

**Foco da
Intervenção** **Natureza da
Intervenção**

Passo 4: Depressão severa e complexa, risco à própria vida, autonegligência severa	Medicação, intervenções psicológicas de alta intensidade, TEC, serviço de crises, tratamentos combinados, cuidados multiprofissionais e internamento
Passo 3: Sintomas depressivos subliminares persistentes ou depressão leve a moderada sem resposta às intervenções iniciais; depressão moderada e severa	Medicação, intervenções psicológicas de alta intensidade, tratamentos combinados, cuidado colaborativo e indicação para avaliação e tratamentos futuros
Passo 2: Sintomas depressivos subliminares persistentes, depressão leve a moderada	Intervenções psicológicas de baixa intensidade, intervenções psicológicas, medicação e indicação para avaliação e tratamentos futuros
Passo 1: Suspeita ou certeza de depressão	Avaliação, apoio, psicoeducação, monitorização ativa e indicação para avaliação futura e intervenções.

Figura II-12: *Stepped-care* da depressão [adaptado de *The Nice Guideline on the Treatment and Management of Depression in Adults* (27)]

Quando se faz uso de medicamentos antidepressivos, há que ter em conta a idade, a sintomatologia apresentada e a história clínica do indivíduo relativamente a estes medicamentos, de maneira a obter uma melhor resposta terapêutica, redução dos sintomas e uma boa adesão à terapêutica. Os efeitos adversos deverão ser os mínimos e dever-se-á ter atenção ao uso concomitante de outra medicação, de modo a evitar interações medicamentosas (2,12,13).

Quando se faz uso de medicamentos antidepressivos, há que ter em conta a idade, a sintomatologia apresentada e a história clínica do indivíduo relativamente a estes medicamentos, de maneira a obter uma melhor resposta terapêutica, redução dos sintomas e uma boa adesão à terapêutica. Os efeitos adversos deverão ser os mínimos e dever-se-á ter atenção ao uso concomitante de outra medicação, de modo a evitar interações medicamentosas (1,13,27).

2.7. Epidemiologia

Os últimos dados epidemiológicos recolhidos evidenciam que as perturbações psiquiátricas e os problemas relacionados com a saúde mental são, nas sociedades atuais, a principal causa de incapacidade e uma das principais causas de morbilidade e mortalidade prematura (52).

Atualmente, é estimado que a depressão afete cerca de 350 milhões de pessoas por todo o mundo (53). As perturbações depressivas tendem a começar numa idade jovem, reduzindo a capacidade das pessoas e, normalmente, são recorrentes. Por estas razões, a depressão é umas das principais causas de incapacidade pelo mundo em termos de perda de anos de vida (1,54).

Em 1990, foi elaborado um estudo financiado pelo Banco Mundial e pela Organização Mundial de Saúde: o *Global Burden of Diseases* (GBD) (55). Neste estudo foram apresentados dados estatísticos que demonstraram que a depressão *major* era das principais causas de anos vividos com incapacidade (YLD) na Europa, inserindo-se entre as dez principais causas gerais de incapacidade e a maior quarta causa de anos de vida ajustados à incapacidade (também definido como os anos de vida com saúde perdidos - DALYs) (1,56). Nos países desenvolvidos, nos quais Portugal se integra, já era a segunda causa de DALYs em 1990, sendo em 2010 a principal causa nos países ocidentais (terceira causa de carga global de doença a nível mundial) e é previsível que em 2030 seja a primeira a nível mundial, com agravamento plausível das taxas correlatas de suicídio e para-suicídio (1,52,55).

Esta grande carga de doença acarreta elevados custos diretos e indiretos, decorrentes das despesas assistenciais e da diminuição da produtividade (e.g., desemprego, absentismo, baixas por doença, apoio a familiar doente), e têm um enorme impacto económico nos orçamentos públicos, podendo atingir cerca de 20% de todos os custos da saúde. Este facto, por si só, ilustra de forma inequívoca a relevância que as políticas de saúde mental têm de assumir no contexto das políticas gerais de saúde dos países, em termos nacionais (52).

2.7.1 Panorama em Portugal

Em Portugal, segundo os últimos registos em 2013, as perturbações depressivas, são as segundas mais frequentes (a seguir às perturbações de ansiedade), atingindo 7,9%, de um universo de distúrbios psiquiátricos de 22,9% (57).

De acordo com o recente relatório *Saúde Mental em Números – 2015* (58), o registo de utentes com perturbações mentais nos Cuidados de Saúde Primários (CSP) tem vindo a aumentar (Figura II-13). E isto diz respeito a todas as perturbações estudadas, nos períodos observados e nas cinco Regiões de Saúde de Portugal Continental. Se por um lado estes dados podem significar um aumento da acessibilidade aos serviços não-especializados, por outro podem traduzir uma maior necessidade de procura de ajuda nos últimos anos para problemas de saúde relacionados com as perturbações depressivas (58).

Os valores referentes à proporção de indivíduos tem vindo a aumentar nos últimos anos, nas várias regiões do país. De 2011 a 2014, na região do Norte ocorreu um aumento de 5,42% para 8,86%, na região Centro de 6,88% para 9,73%, na região Lisboa e Vale do Tejo de 3,71% para 6,63%, na região Alentejo de 6,05% para 9,62% e, por último, na região do Algarve de 2,40% para 5,04%. Posto isto, a maior proporção de doentes com perturbações depressivas é encontrada na região Centro. As proporções mais baixas de registo de utentes nos CSP surge na região do Algarve (58).

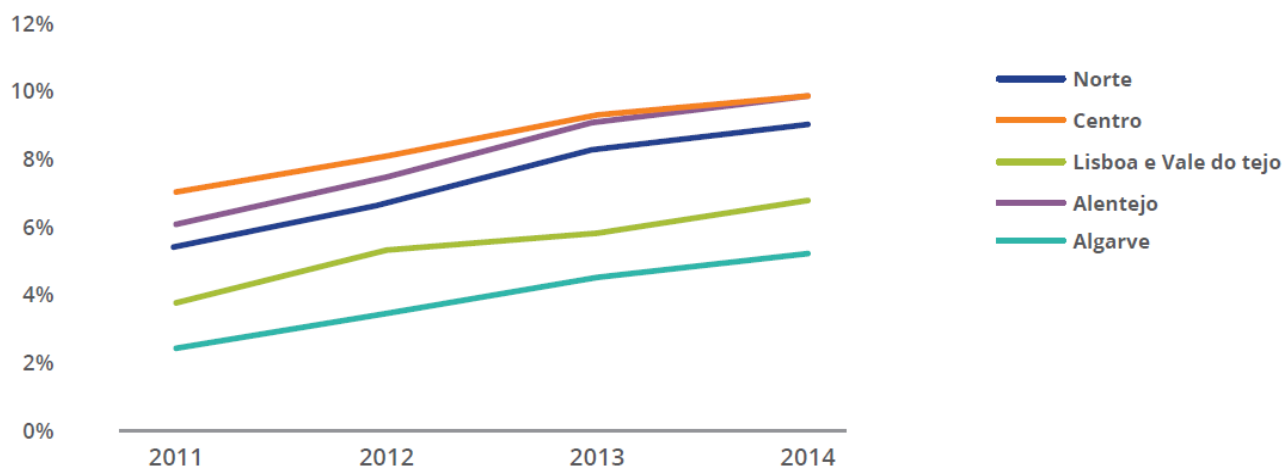


Figura II-13: Proporção de utentes com registo de perturbações depressivas entre os utentes inscritos ativos no CSP(%) por região de saúde (2011-2014) [*adaptado de Saúde Mental em Números – 2015 (58)*]

Apesar do aumento da atenção global à saúde mental nas últimas décadas, é necessário desenvolver estratégias na gestão destes tipos de distúrbios, tanto nos países desenvolvidos como nos países em vias de desenvolvimento (27). A maior parte das perturbações mentais requer uma terapêutica com psicofármacos, seja para atenuar os sintomas, reduzir a incapacidade, alterar a evolução da doença ou prevenir as recorrências, e no caso da depressão major, a terapia farmacológica mais utilizada são os antidepressivos.

A utilização de antidepressivos atinge a maior percentagem em Portugal, em que 15% dos inquiridos admitiram ter consumido estes medicamentos nos 12 meses anterior ao inquérito, correspondendo a mais do dobro do consumo da média Europeia (7%). A seguir a Portugal surgem a Lituânia, Malta e a França, e na Alemanha e Grécia, o consumo de antidepressivos é menor (59).

O uso de antidepressivos é maioritariamente devido a situações de depressão e ansiedade, tanto em Portugal, como na União Europeia (UE) (54,59,60). Existem várias explicações para o aumento do uso de antidepressivos. Pode ser devido a métodos de diagnóstico das perturbações mentais de maior qualidade, à introdução de novos antidepressivos no mercado, a uma melhor aceitação da doença por parte dos doentes,

a um aumento das indicações terapêuticas e/ou períodos de tratamento mais longos (1,52,58,60).

O relatório *Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental* publicado em 2014 pelo INFARMED conclui que a utilização de medicamentos antidepressivos tem vindo a aumentar, com um crescimento de 240% no período de 2000 a 2012 (60). No mesmo período, o nível de utilização, medido em DHD (dose diária definida por 1000 habitantes por dia, que indica, em medicamentos administrados cronicamente, a proporção da população que diariamente recebe tratamento com determinado medicamento numa determinada dose média) passou de 26 para 88 DHD. No relatório *Saúde Mental em Números – 2015* (58), já com uma atualização do INFARMED, verifica-se também um aumento do consumo de antidepressivos até 2014, tornando-se os psicotrópicos mais utilizados pela população portuguesa (Figura II-14), sendo a sertralina a substância antidepressiva com maior consumo no ambulatório do Sistema Nacional de Saúde (SNS) (Figura II-15).

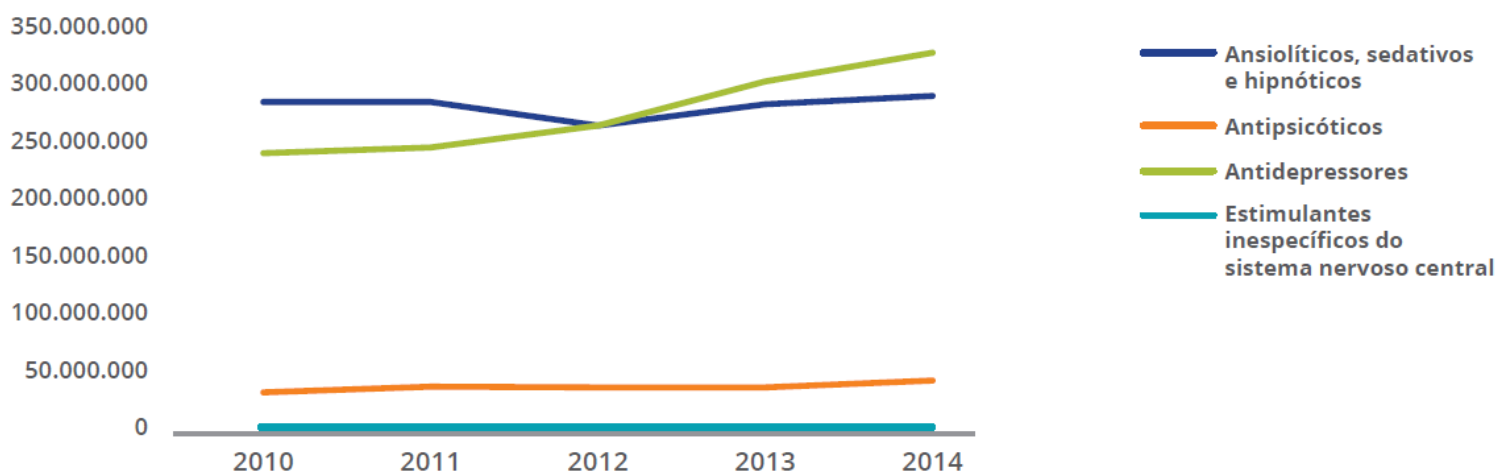


Figura II-14: Evolução do consumo de dose diária definida de psicofármacos em Portugal continental (2010-2014) [adaptado de *Saúde Mental em Números – 2015* (58)]

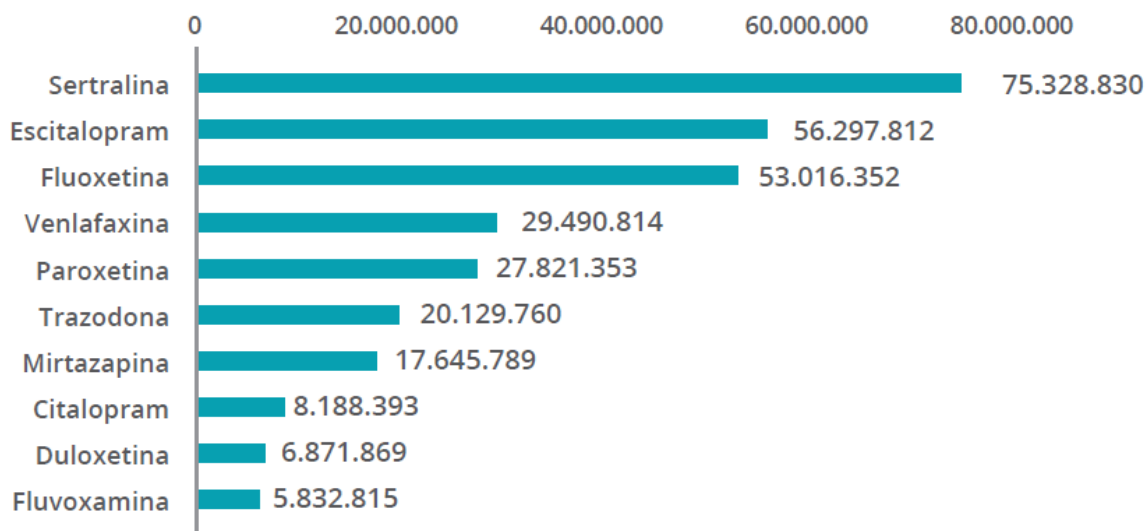


Figura II-15: Dose diária definida (DDD) consumida associada a medicamentos antidepressivos por denominação comum internacional (DCI), Portugal continental, 2014 [adaptado de Saúde Mental em Números – 2015 (58)]

É estimado que mais de dois terços dos adultos não recebem um tratamento adequado, no que toca a terapêuticas com antidepressivos. E relativamente a novo diagnóstico, a maior parte das perturbações depressivas é diagnosticada e tratada nos cuidados de saúde primários. Em alguns países estima-se que 6 a 10% de todos os doentes que se dirigem ao médico de Medicina Geral e Familiar (MGF) apresentam depressão *major* (1,61). Contudo, devido à falta de experiência dos clínicos gerais no diagnóstico destas patologias, acredita-se que poderá haver grandes falhas no diagnóstico de casos de depressão, de tal modo que 50% dos casos fiquem por diagnosticar (61).

Devido à sua elevada prevalência e incidência na população e custos económicos devido à perda de DALYs, torna-se imperativo que seja feito o uso eficiente dos serviços de saúde, para maximizar os benefícios de saúde para as pessoas com depressão (1,27).

III. CONTRIBUTO DO FARMACÊUTICO NA DEPRESSÃO

A existência de um profissional de saúde que se foque apenas na gestão de toda a medicação do doente é bem justificada por várias razões: existem cada vez mais fármacos novos, os quais possuem uma elevada potência e complexidade, existe uma menor disponibilidade de médicos e acessibilidade a serviços de saúde e os custos associados ao uso incorreto de medicamentos são significativos. Para além disso, a morbilidade e mortalidade relacionadas com o uso de medicamentos continua a aumentar em todo o mundo. É essencial que o farmacêutico assegure que cada doente receba a terapêutica necessária para a sua doença, de modo seguro e apropriado, devido às suas responsabilidades perante a medicação (62).

Os cuidados de saúde baseiam-se na prevenção, tratamento e gestão da doença através dos serviços prestados pelos profissionais de saúde. Os cuidados farmacêuticos dever-se-ão basear nesses mesmos princípios, enquanto prestados pelos farmacêuticos. Em ambos os casos deve manter-se em vista o bem-estar físico e mental do doente (62).

Encontra-se consagrado na lei portuguesa, através da Lei n.º 131/2015 de 4 de setembro, que o exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial o cidadão em geral e o doente em particular (Artigo 77.º) e, por conseguinte, a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança (Artigo 78.º) (2).

O trabalho com utentes com problemas de saúde mental representa para os farmacêuticos uma oportunidade, bem como um desafio, no sentido em que podem desenvolver as suas competências. Contudo, deverão examinar as suas próprias preconcepções acerca de doenças mentais.

O capítulo anterior centrou-se na construção de um apoio base de conhecimento em relação à depressão e aos antidepressivos. Este capítulo enuncia os problemas relativamente a este tipo de terapêutica, nomeadamente a não adesão aos antidepressivos, os padrões que levam a essa não adesão, as dificuldades encontradas nos cuidados de saúde primários, as dificuldades dos farmacêuticos na abordagem

destes doentes, as medidas de utilização do seu conhecimento técnico-científico e das suas capacidades para se tornarem agentes eficazes no tratamento e monitorização destes doentes.

3.1. Adesão à Terapêutica

Um importante desafio para a saúde pública a nível global é a adesão à terapêutica, tanto no que diz respeito a doenças transmissíveis como a não-transmissíveis, tais como a tuberculose e o VIH/SIDA, ou a depressão e a diabetes mellitus, respetivamente (63,64).

A adesão a um regime terapêutico é geralmente definida como o ato de tomar a dose durante um período de tempo suficiente para atingir todos os objetivos da terapia (65). Uma não adesão à terapêutica a longo prazo, isto é, em doenças crónicas (por exemplo a perturbação depressiva *major*), leva a sérias complicações que, frequentemente contribuem para a hospitalização do indivíduo. Isto deve-se à perda de efetividade do tratamento conduzindo a um maior sofrimento mental, redução da qualidade de vida e aumento do encargo económico do indivíduo e da família (63,64).

A Organização Mundial de Saúde estima que a adesão à terapêutica em doenças crónicas nos países desenvolvidos é, em média, de 50%. Estas altas taxas de não adesão indicam que um número significativo de pessoas têm problemas em seguir o tratamento prescrito e que são impedidos de alcançar benefício clínico ideal (63).

A adesão à terapêutica é uma preocupação crescente para os médicos e outros intervenientes do sistema de saúde, devido à crescente evidência de que a não adesão é prevalente e associada a resultados negativos e altos custos económicos (63).

No que concerne a medidas de avaliação da adesão, não se encontra definido um padrão ideal. Contudo, ao longo dos anos, foram desenvolvidos inúmeros métodos, tanto subjetivos como objetivos, os quais, por sua vez, podem ser considerados diretos ou indiretos. Dos métodos diretos fazem parte a terapia diretamente observada, a medição da concentração do fármaco ou dos seus metabolitos no sangue ou na urina e

a medição de marcadores biológicos no sangue. Os métodos indiretos incluem a elaboração de questionários, a preparação individualizada da medicação e contagem de comprimidos, os relatos do doente sobre a sua medicação, a taxa de renovação de receitas, a avaliação da resposta clínica do doente, medições dos marcadores psicológicos dos doentes, a elaboração de diários de medicação de doentes e doseadores eletrónicos (66).

3.1.1. Adesão à terapêutica antidepressiva

Os antidepressivos são recomendados como tratamento de primeira linha para a maioria dos doentes adultos que experienciam sintomas moderados a graves de depressão (29). Apesar da disponibilidade de medicamentos antidepressivos eficazes, existe uma alta taxa de não adesão a estes medicamentos. A não adesão à terapêutica é um problema geral de várias patologias, especialmente as de tratamento longo ou crónicas e a depressão não é uma exceção (63).

Relativamente às estatísticas observadas para a não adesão à terapêutica antidepressiva, um estudo, de 2002, verificou uma taxa de não adesão de 53% na utilização destes fármacos (67). Resultados estes, que foram de encontro com os de outro estudo, mais recente (68), onde foi observado que as taxas médias de não adesão à terapêutica antidepressiva rondaram os 52% para populações psiquiátricas e 46,2% para a população de cuidados primários. Vários estudos sugerem que mais de 30 a 60% das pessoas diagnosticadas com depressão param de tomar a medicação sem aprovação do seu médico (64,65,67). Para além disso outro estudo (69) observou que este tipo de doentes tem três vezes mais probabilidade de não ser aderentes à medicação aconselhada pelo médico, comparativamente com doentes não depressivos (64).

Como foi anteriormente mencionado, a não adesão à terapêutica impede que os doentes alcancem um benefício clínico ideal e no que toca à depressão, uma interrupção precoce da medicação antidepressiva está associada a um aumento de cerca de 77% no risco de recaída (70,71). Isto é significativo, uma vez que a probabilidade de recaída é um fator de risco comum em doentes deprimidos: existe 50% probabilidade de recaída

num primeiro episódio de depressão, 70% num segundo episódio e 80% num terceiro (71).

As estimativas da não adesão com antidepressivos de doentes que interrompem o tratamento durante os primeiros 30 dias variam entre 21% e 33% (72) e os que interrompem o tratamento durante os 90 dias após o início do tratamento chegam aos 44% (73). Ao fim de 6 meses de ter sido prescrito o antidepressivo, 57% dos doentes descontinuaram o medicamento (74).

A fim de começar a atingir a efetividade da terapia antidepressiva, diretrizes clínicas recomendam que a terapia de continuação deve ser feita durante um período mínimo de seis meses após o desaparecimento dos sintomas para evitar uma potencial recaída (37,38,49). Apesar dessas recomendações, a literatura sugere que apenas 30-40% dos doentes farão um curso completo de tratamento de medicação antidepressiva (75).

A não adesão à terapêutica vai dificultar a manutenção destes doentes e da doença, e também leva a que estes doentes experienciem sintomas de descontinuação (65). Contribui para consequências sérias, como falha no tratamento, recaídas, depressão crónica, elevada utilização de recursos de saúde e aumento de custos (76).

3.1.2. Padrões que afetam a adesão à terapêutica antidepressiva

Existem vários estudos que tiveram como objetivo identificar os fatores preditivos da adesão ao tratamento antidepressivo, motivados pela alta percentagem de doentes que interrompem prematuramente a sua medicação. Foram analisados fatores como as características demográficas, a gravidade da psicopatologia, a personalidade e as crenças do doente, a escolha do antidepressivo, a eficácia e os efeitos secundários do tratamento e a relação médico-doente. Graças a esses estudos, há um maior conhecimento das causas que levam à interrupção do tratamento e permitiram o desenvolvimento de estratégias para as combater.

No que diz respeito aos fatores socio-demográficos, no que toca ao sexo do indivíduo, é verificado uma maior adesão em doentes do sexo feminino em certos estudos (76), ao passo, em outros é verificado o contrário (64). O casamento e a educação parecem ter uma influência positiva no que diz respeito a manter e cumprir a terapia medicamentosa (77). Doentes que estejam separados, divorciados ou viúvos parecem descontinuar mais frequentemente o tratamento com antidepressivos. Em doentes mais velhos há uma maior tendência para a não-adesão (78).

Muitas vezes os doentes não têm o conhecimento e as informações necessárias sobre a sua doença e sobre os medicamentos, podendo também não estar conscientes da importância da adesão ao tratamento (79–81). Os farmacêuticos comunitários ao fornecerem aconselhamento sobre a medicação, servem como uma ótima fonte de informação sobre os medicamentos para os doentes e seus familiares/cuidadores. Contudo, a transmissão dessa informação é precária nos casos de doentes com doença mental. Os estudos indicam que existem casos de doentes, aos quais não foi fornecida qualquer informação sobre a sua medicação atual, incluindo potenciais efeitos adversos (82). Foi, também observado que os doentes param de tomar os antidepressivos devido aos efeitos adversos que experimentam, sendo as queixas mais comuns a disfunção sexual, aumento de peso e ansiedade, não tendo ocorrido a recuperação ou desaparecimento destes efeitos ao longo do tratamento (65,78,83).

Outro fator a ter em conta são as crenças dos doentes, que parecem afetar negativamente a adesão: as preconceções sobre a doença ou sobre a medicação e a preocupação sobre os efeitos adversos ou dependência da terapia farmacológica instalada levam à descontinuação. Mais de 10% dos doentes duvidam da eficácia e um terço não está convencido da mesma e/ou não acredita que o uso de antidepressivos seja necessário e/ou acredita que a eficácia pode ser limitada e não espera que os antidepressivos possam ajudar no tratamento da sua doença (78,83).

Outro fator que está implicado nas taxas de adesão é a classe de antidepressivos utilizada e a posologia instalada - uma posologia mais simples, como uma toma diária, poderá ser benéfica. A utilização de classes mais recentes de antidepressivos (como por exemplo, SSRI), em detrimento das classes mais antigas (isto é, os TCA), apresentou um

número inferior de efeitos adversos, ocorrendo assim uma maior tolerância a estas classes (65).

Outro fator está relacionado com o médico prescritor. A relação entre doente e o clínico pode influenciar a adesão aos antidepressivos. Os médicos contribuem para a "baixa" adesão dos doentes ao prescreverem esquemas complicados e ao não explicarem os benefícios e os efeitos secundários dos medicamentos. O facto de não terem em atenção as condições financeiras dos doentes (incapacidade de comprar medicamentos prescritos) e a relação que estabelecem com os seus doentes também tem influência na adesão à terapêutica: a literatura refere que os doentes com doença mental sentem que a atitude dos profissionais de saúde é um fator importante na sua recuperação. Estes doentes querem que os profissionais de saúde compreendam e validem os seus problemas, que os apoiem e transmitam esperança. As atitudes negativas do público em geral e dos profissionais de saúde são, muitas vezes, vistos como estigma pelos doentes. Isto contribui para o aumento de isolamento e de angústia, e afeta negativamente a procura de ajuda, a adesão à terapêutica, a autoestima e a sua recuperação (78).

3.2. Problemas no tratamento da depressão nos cuidados de saúde primários

Em grande parte dos casos, o diagnóstico e o tratamento da depressão são realizados em unidades de cuidados primários (84). Contudo, e apesar da elevada e crescente prevalência da depressão, nem todos os indivíduos que sofrem de depressão recebem um tratamento adequado no contexto dos cuidados primários (85). Isso acontece porque o diagnóstico e o tratamento da depressão nos cuidados primários apresentam limitações significativas. Uma das grandes limitações é que, cerca de metade dos doentes que se apresentam com sintomas de depressão nos cuidados de saúde primários não são diagnosticados e, conseqüentemente, não são tratados. E quando um doente é diagnosticado com depressão e é prescrita uma medicação antidepressiva, a dosagem prescrita é muitas vezes de níveis sub-terapêuticos (86).

Além disso, nos doentes para os quais são prescritos antidepressivos, menos de 20% recebem um acompanhamento adequado e uma monitorização da eficácia do tratamento pelos seus médicos nos cuidados de saúde primários (87). Portanto, as principais limitações no tratamento da depressão em cuidados primários incluem a falta de diagnóstico e de tratamento de depressão, falta de continuidade de cuidados e/ou planos de tratamento inadequados, falta de monitorização do tratamento e de tratamento *follow-up*. Tudo isto pode resultar em maiores taxas de não adesão e estigma em relação aos indivíduos que são diagnosticados com problemas de saúde mental (79–81).

3.3. O papel do farmacêutico

O Código Deontológico do Farmacêutico salienta que “a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança” (2).

O papel do farmacêutico tem vindo a crescer nos últimos anos, indo além de dispensa de medicamentos. As suas funções foram expandidas, obtendo um papel importante em diferentes setores, nomeadamente em ensaios clínicos, economia da saúde e educação do utente, entre outros (88).

Os farmacêuticos possuem um conjunto de capacidades relevantes, contribuindo para a melhoria da saúde dos doentes. Têm a capacidade de identificar interações medicamentosas e possuem contato direto com o doente, o qual confia nos conhecimentos do farmacêutico. Deste modo, estes profissionais de saúde podem ajudar a remover as barreiras que impedem a adesão à terapêutica e intervir nos cuidados de saúde dos seus utentes através de diferentes abordagens, nomeadamente educar e aconselhar os doentes sobre a importância da adesão à terapêutica (89), identificar formas e estratégias para a toma da medicação de modo a promover a adesão (como por exemplo, calendário de tomas ou preparação individualizada da medicação);

identificar os fatores que afetam a adesão; monitorizar a eficácia do tratamento antidepressivo (80,90); transmitir informação e deteção sobre eventuais efeitos secundários e revisão das terapêuticas (91).

Os farmacêuticos têm sido bem-sucedidos na expansão das suas funções, o que sugere que podem ter um importante papel no tratamento da depressão. São profissionais que têm uma maior proximidade com os utentes, facilmente acessíveis, comparativamente a outros profissionais de saúde, e muitas vezes desenvolvem relações interpessoais de longo prazo com os utentes (89).

Além disso, os farmacêuticos facilitam a continuidade dos cuidados através da colaboração e comunicação com os prestadores dos cuidados de saúde primários (92), particularmente quando ocorrem mudanças críticas de medicação.

Uma vez que o diagnóstico e o tratamento da depressão nos cuidados primários ainda apresentam grandes dificuldades (as quais podem ser exacerbadas devido a fatores relativos ao indivíduo), e já que os farmacêuticos possuem todas estas características, estes encontram-se numa ótima posição para fazer parte da solução, através da prestação de aconselhamento farmacoterapêutico. A avaliação da doença, o fornecimento de conhecimentos sobre a medicação e a monitorização de efeitos adversos e da eficácia dos medicamentos podem contribuir para manter a adesão e contribuir para a eficácia do tratamento.

3.3.1. Cuidados e as dificuldades dos farmacêuticos na depressão

Ao longo dos anos têm sido realizados diferentes estudos com o objetivo de explorar as atitudes dos farmacêuticos na depressão e avaliar a qualidade dos cuidados farmacêuticos no âmbito desta patologia.

Segundo a literatura, as intervenções dos farmacêuticos junto de doentes com depressão têm um impacto positivo. Um estudo realizado em 2008 (93) aborda os cuidados farmacêuticos em relação a doentes com depressão, comparativamente a doentes com outras condições físicas não especificadas. Dos 69 farmacêuticos

comunitários belgas que completaram o estudo, a maioria (85%) relatou existir uma atitude positiva em nove papéis potenciais para um farmacêutico no que diz respeito à atenção com doentes com depressão, nomeadamente: a manutenção de uma relação de confiança; conhecer o historial de medicação dos doentes; fornecer informações sobre a doença aos doentes e sobre os efeitos adversos à medicação, sintomas relatados, e adesão à medicação, e prestar apoio e ouvir o doente e as suas preocupações. Embora a maioria dos farmacêuticos do estudo tenha relatado estes pontos positivos acerca desses papéis no tratamento da depressão, isso não foi refletido nas suas práticas atuais.

Scheerder *et al.* avaliaram as atitudes dos farmacêuticos comunitários relativamente à depressão através de um questionário (82). Foi examinada uma amostra aleatória de 200 farmacêuticos comunitários na Bélgica e os resultados mostraram uma vez mais que as atitudes dos farmacêuticos em relação à depressão são positivas. Verificou-se que os farmacêuticos mais velhos têm um ponto de vista mais pessimista acerca da depressão, tendo atitudes mais negativas em relação a este tipo de doentes. Estas atitudes manifestaram-se numa vontade de manter uma distância social para com estes doentes, pois encaram-nos como imprevisíveis, difíceis de conversar ou pessoas mentalmente fracas. Os farmacêuticos identificam que o estigma, tanto o auto-estigma como aquele vindo de outros profissionais de saúde pode, potencialmente, ser uma barreira para a implementação eficaz de um serviço de cuidados farmacêuticos (94).

Outro estudo de 2013 avaliou também a importância da formação dos farmacêuticos. O estudo consistiu numa formação intensiva *a priori* de um grupo de farmacêuticos comunitários em farmacoterapia, cuidados farmacêuticos, técnicas de comunicação e aconselhamento farmacoterapêutico. Posteriormente, foi feita uma avaliação da abordagem dos farmacêuticos sujeitos à formação intensiva em comparação com o grupo de controlo – farmacêuticos que não participaram nessa formação. O estudo concluiu que uma preparação específica sobre a depressão melhora a qualidade da interação utente-farmacêutico, uma vez que os farmacêuticos conseguiram abordar assuntos relacionados com o estilo de vida do utente, questões e preocupações psicossociais dos doentes e recolher dados biomédicos (95). No entanto, verifica-se que, de um modo geral, os farmacêuticos apresentam um conhecimento

satisfatório de conhecimento clínico sobre a depressão e seus tratamentos, que pode ser suficiente para responder à maioria das questões dos doentes. Contudo, uma formação mais rigorosa acerca desta patologia e de técnicas de aconselhamento e de comunicação permitiria aumentar a confiança destes profissionais de saúde e melhorar a sua intervenção na depressão. Por vezes, a eventual falta de conhecimento e de confiança dos farmacêuticos pode inibir a correta abordagem a estes doentes, bem como a avaliação das prescrições, apesar de se encontrarem numa situação privilegiada de proximidade com o doente (95,96).

As relações interprofissionais representam uma das maiores dificuldades para os farmacêuticos (94,96–98). Apesar de a maioria dos farmacêuticos possuir um bom relacionamento com outros profissionais de saúde, em particular com os médicos dos cuidados de saúde primários, existe pouca evidência de qualquer interação profissional. A falta de colaboração leva a que os farmacêuticos trabalhem num ambiente afastado dos profissionais de saúde, sendo a principal forma de comunicação, a comunicação telefónica para esclarecimento de eventuais dúvidas nas prescrições (96,97). Grande parte dos farmacêuticos não tem conhecimento para avaliar se a prescrição estaria adequada ou não para o utente, uma vez que não existe informação acerca da lógica por detrás do diagnóstico, limitando-se o trabalho do farmacêutico à deteção de doses sub-terapêuticas e/ou interações medicamentosas. E, muitas vezes, os farmacêuticos sentem-se desconfortáveis ao providenciar recomendações sobre o tratamento (98). É necessário que a natureza do relacionamento com outros profissionais de saúde permita aos farmacêuticos desenvolverem a sua atividade de forma mais independente, promovendo o seu papel de farmacêutico clínico. São necessárias iniciativas para a colaboração entre farmacêuticos comunitários e outros profissionais de saúde de modo a desenvolver a comunicação interprofissional e a cooperação. Tais iniciativas também irão promover uma maior compreensão das práticas do trabalho de cada um (96,97).

A falta de tempo e espaço disponível na farmácia influencia também a intervenção farmacêutica. A abordagem da depressão com os doentes necessita de um período de tempo superior e de uma privacidade acrescida e, numa situação de uma farmácia muito movimentada, esta abordagem torna-se inadequada ao balcão. A utilização de um gabinete já poderá preencher essa lacuna. A disponibilidade do farmacêutico é limitada

pelo facto de as suas funções nas farmácias não se restringirem aos cuidados farmacêuticos, mas também a atividades administrativas, o que contribui para o aumento da carga de trabalho. Para que se possa prestar um melhor serviço aos utentes é necessário alterar as rotinas de trabalho dos farmacêuticos. Até que isso aconteça, os farmacêuticos comunitários continuam a ser um recurso subutilizado no âmbito do SNS. Contudo, qualquer mudança do papel do farmacêutico nesta área exigiria meios, quer humanos quer financeiros, para promover a disponibilidade do farmacêutico para aconselhamento do utente (94,96,99).

A intervenção farmacêutica pode ser implementada de várias formas, apresentando resultados benéficos. Num estudo de 2015 (100), realizou-se um acompanhamento de seis meses a doentes a iniciar uma terapia com antidepressivos. Foram avaliados 239 doentes, dos quais 119 foram incorporados no grupo de intervenção, que consistiu num grupo onde executavam serviços de rotina de farmácia, bem como a intervenção farmacêutica baseada na *shared decision making* (SDM). Esta técnica trata-se de uma troca bidirecional de informação, consulta e tomada de decisão, onde a deliberação e as decisões são tanto feitas pelo profissional de saúde como pelo doente. Dos 239 doentes, 120 participaram no grupo controlo. Após 3 e 6 meses foram detetadas diferenças significativas no grupo de intervenção relativamente a crenças sobre os antidepressivos em comparação com o grupo de controlo, especialmente no que respeita crenças gerais sobre os medicamentos, uso excessivo em geral, e crenças específicas. O estudo concluiu que a intervenção farmacêutica baseada no SDM mostrou um efeito positivo significativo relativamente à adesão, à satisfação com o tratamento, e relativamente às crenças que os doentes tinham sobre antidepressivos. Estes doentes apresentaram resultados mais satisfatórios durante o tratamento. Este estudo destaca a importância dos cuidados farmacêuticos na prática regular de farmácia para melhorar a adesão à terapêutica e reportar os resultados dos utentes. A monitorização por chamada telefónica também revelou ter bons resultados. Num estudo recente, realizado em 2013 (101), os doentes tratados para problemas de ansiedade ou depressão receberam um *follow-up* através de chamada telefónica uma a duas vezes por semana após o início da toma de um antidepressivo. Posteriormente, foram realizados três acompanhamentos até 12 semanas após o início da medicação. Este

estudo foi de encontro com os resultados obtidos de outro estudo, em 2008 (102). Trata-se de mais uma estratégia que pode ser aproveitada e melhorada na monitorização destes utentes por parte dos farmacêuticos.

Com os vários estudos analisados ao longo deste trabalho, infere-se que determinadas informações têm de ser transmitidas ao doente bem como a recolha de informação por parte do farmacêutico. A recolha de dados, que envolve a situação médica do doente, ou seja, aos sintomas de depressão, antecedentes pessoais e familiares, diagnóstico e prognóstico, e o regime terapêutico. Durante este processo, o farmacêutico deve averiguar as preocupações dos doentes relativamente à medicação que vai iniciar. O *feedback* do doente é um elemento chave para uma comunicação eficiente entre este e o farmacêutico (97). Os farmacêuticos precisam de ser mais do que fornecedores de informação se pretendem ser profissionais centrados no doente. Os doentes que são educados relativamente à sua doença e que são monitorizados têm maior probabilidade de reportar ao farmacêutico experiências relativas à medicação do que doentes que não recebem esse tipo de atenção (98,99). A educação do doente é, portanto, o fator mais importante para garantir que este cumpra o regime terapêutico tornando-se o próximo passo da intervenção do farmacêutico após a recolha de dados clínicos. O farmacêutico deve explicar como atua o antidepressivo: que poderá, nas primeiras semanas, experienciar efeitos adversos e quais; informar que os efeitos adversos irão desaparecer ao longo da toma do antidepressivo e que os efeitos benéficos começarão a aparecer; informações relativas à toma da medicação; que se deve efetuar a toma do antidepressivo mesmo após haver uma melhoria dos sintomas e que deve continuar o antidepressivo mesmo que o efeito benéfico não esteja a ser experienciado, que não deve parar o antidepressivo de forma abrupta e que o tratamento deve ser feito pelo menos durante 6 meses. Para além de uma abordagem mais clínica, dever-se-á conversar sobre o estilo de vida do doente, isto é, providenciar sugestões que promovem um estado de bem-estar, como por exemplo: hábitos de exercício e de alimentação saudáveis, manter contacto com amigos e familiares, valorizar-se, pedir ajuda, entre outros; e abordar alternativas não farmacológicas como a psicoterapia (98,99,103). Providenciar informação escrita também poderá ser benéfica para estes doentes.

Os farmacêuticos comunitários possuem a capacidade de identificar e encaminhar as pessoas em risco de depressão a serviços de saúde adequados, estudos demonstraram que é viável e eficaz que os farmacêuticos estejam envolvidos neste tipo de função (94,103).

No entanto, destaca-se a necessidade de uma formação especializada em saúde mental, a qual demonstrou melhorar a literacia em saúde mental dos farmacêuticos e a sua confiança em lidar com situações críticas de saúde mental, bem como a necessidade de uma melhor colaboração entre farmacêuticos e médicos, que facilita o encaminhamento dos doentes a serviços psiquiátricos (94).

Os farmacêuticos comunitários desempenham um papel importante no tratamento da depressão quando reconhecem a doença e quando dão prioridade às necessidades do utente, isto é, quando têm em conta as preocupações do doente em relação à sua doença e ao seu tratamento. Ao realizar uma avaliação da gravidade dos sintomas e prestar aconselhamento sobre a adequação da terapêutica, os farmacêuticos podem ajudar a evitar a instituição de terapêuticas antidepressivas desnecessárias quando os sintomas são menos graves. O conhecimento dos apoios em psicologia e das entidades locais ajudará os farmacêuticos a desempenharem a sua função junto dos doentes. Para além disso, grande parte dos farmacêuticos reconhece a importância de abordar na primeira prescrição os cuidados a ter na toma de um antidepressivo, pois é preciso que os doentes saibam do tempo necessário para se verificar o efeito terapêutico dos antidepressivos. O farmacêutico garante assim a utilização segura e eficaz destes medicamentos resultando na recuperação do doente (94,96,98,104).

Os farmacêuticos podem também promover uma boa saúde mental na comunidade, ao realizar campanhas de saúde pública e ao fornecer conselhos e folhetos. Não só podem melhorar a saúde pública local, mas também contribuir para reduzir o estigma associado à depressão. Isto pode contribuir para o aumento da confiança dos indivíduos em procurar ajuda e, assim, reduzir a morbilidade e mortalidade relativas a esta doença (103).

IV. CONCLUSÃO

Os resultados dos vários estudos realizados demonstram que a participação ativa do farmacêutico na depressão tem um impacto positivo e que os farmacêuticos devem ser considerados importantes colaboradores na prestação de cuidados aos doentes deprimidos, incluindo a educação e suporte do doente, aumentando a adesão à medicação, o acompanhamento da eficácia do tratamento e a identificação de efeitos adversos. Para isto, os farmacêuticos deverão possuir uma formação mais aprofundada relativamente a esta doença, da terapêutica e das técnicas de comunicação. É igualmente necessário um ambiente que promova a privacidade dos doentes e tempo para a intervenção farmacêutica.

Contudo, grande parte dos estudos mencionou que este novo papel dos farmacêuticos ainda não está bem estabelecido. Há necessidade de mais estudos com o objetivo de definir a intervenção farmacêutica na prestação de um serviço mais adequado junto dos doentes com depressão leve a moderada, bem como avaliar o custo-benefício desta intervenção de forma mais detalhada.

Em Portugal, não foi encontrado nenhum estudo deste âmbito e, uma vez que se trata dos países onde a prevalência da depressão e o uso de antidepressivos representa os valores mais elevados da União Europeia, seria importante averiguar o impacto dos farmacêuticos no controlo desta doença e no uso racional do medicamento.

V. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Durante a elaboração deste trabalho, foi pensado realizar um estudo de caso durante o estágio curricular em farmácia comunitária, no entanto, devido às dificuldades na adaptação ao estágio e na aprendizagem do funcionamento da farmácia, bem como transição para o atendimento tardia, não foi possível realizar um estudo de caso, para incluir neste trabalho.

O principal objetivo da realização de um estudo de caso seria avaliar, em contexto de farmácia comunitária em Portugal, a viabilidade e o impacto da intervenção

farmacêutica na depressão. A função do farmacêutico envolveria o acompanhamento dos doentes a iniciar terapias com antidepressivos, com o objetivo inicial de transmitir informação sobre o objetivo da terapia, duração do tratamento, possíveis efeitos adversos, averiguar possíveis interações medicamentosas, averiguar suporte social, e esclarecer dúvidas dos doentes, auxiliando também, o doente na gestão da sua terapêutica e envolvê-lo no seu próprio processo de cuidados de saúde. O *follow-up* do doente seria feito com o objetivo de verificar a eficácia do tratamento bem como a adesão do mesmo pelo indivíduo.

Uma sugestão de metodologia para o estudo de caso seria: a realização de um questionário, através de entrevista estruturada, em espaço privado, cujo conteúdo incidisse na recolha de dados sociodemográficos, historial clínico e medicamentoso dos utentes (Anexo I). O *follow-up* dos utentes seria de pelo menos 6 meses, quer por visita dos utentes à farmácia quer pelo contacto telefónico, à semelhança do que foi feito pelos autores dos estudos apresentados ao longo deste trabalho.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gusmão RM, Xavier M, Heitor M, Bento A, Caldas De Almeida JM. O peso das perturbações depressivas: Aspectos epidemiológicos globais e necessidades de informação em Portugal. *Acta Med Port.* 2005;18(2):129–46.
2. Ministério da Saúde. Lei no 131/2015 - Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos. Portugal: Ministério da Saúde; 2015.
3. Cordeiro JCD. Manual de Psiquiatria Clínica. 2ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2002.
4. Moreira P, Melo A. Saúde Mental: Do tratamento à Prevenção. Porto: Porto Editora; 2005.
5. Gonçalves CAV, Machado AL. Depressão, o Mal do Século: de que século? *Rev Enferm UERJ.* 2007;15(2):298–304.
6. Ramachandrai CT, Subramanyam N, Bar KJ, Baker G, Yeragani VK. Antidepressants: From MAOIs to SSRIs and more. *Indian J Psychiatry.* 2011;53(2):180–2.
7. Judd LL. A decade of antidepressant development: The SSRIs and beyond. *J Affect Disord.* 1998;51(3):211–3.
8. López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Curr Pharm Des.* 2009;15(14):1563–86.
9. Nash J, Nutt D. Antidepressants. *Psychiatry.* 2007;6(7):289–94.
10. World Health Organization. Constitution of The World Health Organization. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2006.
11. World Health Organization. Depression [Internet]. Copenhagen. World Health Organization; 2016 [cited 2016 Feb 25]. Available from: <http://www.who.int/topics/depression/en/>
12. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature.* 2008;455(7215):383–413.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.

14. Herman M, Korf J. Cerebral Monoamines and Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1973;28(6):827–31.
15. Palazidou E. The neurobiology of depression. *Br Med Bull*. 2012;101(1):127–45.
16. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th ed. New York City: The McGraw-Hill Companies; 2012.
17. Czéh B, Lucassen PJ. What causes the hippocampal volume decrease in depression? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;257(5):250–60.
18. Chopra K, Kumar B, Kuhad A. Pathobiological targets of depression. *Expert Opin Ther Targets*. 2011;15(4):379–400.
19. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(2):137–51.
20. Peng CH, Chiou SH, Chen SJ, Chou YC, Ku HH, Cheng CK, et al. Neuroprotection by Imipramine against lipopolysaccharide-induced apoptosis in hippocampus-derived neural stem cells mediated by activation of BDNF and the MAPK pathway. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(2):128–40.
21. Elhwuegi AS. Central monoamines and their role in major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2004;28(3):435–51.
22. Brunton LL, Parker K, Blumenthal D, Buxton LOI. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. 12th ed. New York City: McGrawHill Medical; 2008.
23. Slavich GM, Irwin MR. From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of Depression. *Psychol Bull*. 2014;140(3):774–815.
24. Cepeda MS, Stang P, Makadia R. Depression Is Associated With High Levels of C-Reactive Protein and Low Levels of Fractional Exhaled Nitric Oxide. *J Clin Psychiatry*. 2016;(21 Jun).
25. Goldman N, Gleib DA, Lin Y-H, Weinstein M. The Serotonin Transporter Polymorphism (5-HTTLPR): Allelic Variation and Links with Depressive Symptoms. *Depress Anxiety*. 2011;27(3):260–9.
26. Beck AT. The Current State of Cognitive Therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):953–9.
27. National Collaborating Centre for Mental Health. *Depression: The Nice Guideline*

- on the Treatment and Management of Depression in Adults. Leicester: British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2010.
28. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Geneva: World Health Organization; 2013.
 29. Bleakley S. Review of the choice and use of antidepressant drugs. *Prog Neurol Psychiatry*. 2013;17(6):18–26.
 30. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically Relevant Pharmacokinetic Drug Interactions with Second-Generation Antidepressants: An Update. *Clin Ther*. 2008;30(7):1206–27.
 31. Wells B, Dipiro J, Schwinghammer T, Dipiro C. *Pharmacotherapy Handbook*. 7th ed. New York City: McGrawHill Medical; 2009. 719-725 p.
 32. Baker GB, Fang J, Sinha S, Coutts RT. Metabolic Drug Interactions with Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Antidepressants. *Neurosci Biobehav Rev*. 1998;22(2):325–33.
 33. Kostev K, Rex J, Eith T, Heilmaier C. Which adverse effects influence the dropout rate in selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) treatment? Results for 50,824 patients. *Ger Med Sci*. 2014;12:1–8.
 34. Hamon M, Bourgoin S. Pharmacological profile of antidepressants: a likely basis for their efficacy and side effects? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(Suppl. 5):625–32.
 35. Mandrioli R, Mercolini L, Ma S, Ma R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacological Interactions. *Curr Med Chem*. 2012;19(12):1846–63.
 36. Shulman KI, Herrmann N, Walker SE. Current Place of Monoamine Oxidase Inhibitors in the Treatment of Depression. *CNS Drugs*. 2013;27(10):789–97.
 37. Direção Geral da Saúde. Norma no 034/2012 - Terapêutica Farmacológica da Depressão maior e da sua Recorrência no Adulto. Lisboa: Direção Geral de Saúde; 2012.
 38. Direção Geral da Saúde. Norma no 041/2011 - Prescrição de Antidepressivos. Lisboa: Direção Geral da Saúde; 2011.
 39. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2000;85(1):11–28.

40. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors: a Pharmacological Comparison. *Innov Clin Neurosci*. 2014;11(3-4):37–42.
41. Fagiolini A, Comandini A, Dell’Osso MC, Kasper S. Rediscovering Trazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder. *CNS Drugs*. 2012;26(12):1033–49.
42. Bruhwyler J, Liégeois JF, Géczy J. Pirlindole: a selective reversible inhibitor of monoamine oxidase A. A review of its preclinical properties. *Pharmacol Res*. 1997;36(1):23–33.
43. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(9):1249–65.
44. Wong EHF, Sonders MS, Amara SG, Tinholt PM, Piercey MFP, Hoffmann WP, et al. Reboxetine: A pharmacologically Potent, Selective, and Specific Norepinephrine Reuptake Inhibitor. *Biol Psychiatry*. 2000;47(9):818–29.
45. de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, Renard P, Muñoz C, Millan MJ. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(8):628–42.
46. Freiesleben SD, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *J Mol psychiatry*. 2015;3(1):4.
47. De Berardis D, Di Iorio G, Acciavatti T, Conti C, Serroni N, Olivieri L, et al. The Emerging Role of Melatonin Agonists in the Treatment of Major Depression: Focus on Agomelatine. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10(1):119–32.
48. Srinivasan V, De Berardis D, Shillcutt SD, Brzezinski A. Role of melatonin in mood disorders and the antidepressant effects of agomelatine. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(10):1503–22.
49. Kupfer DJ. The pharmacological management of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(3):191–205.
50. Halfin A. Depression: The benefits of early and appropriate treatment. *Am J Manag Care*. 2007;13(Suppl. 4):92–7.
51. Oestergaard S, Møldrup C. Optimal duration of combined psychotherapy and pharmacotherapy for patients with moderate and severe depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2011;131(1-3):24–36.
52. Coordenação Nacional para a Saúde Mental. Plano Nacional de Saúde Mental 2007—2016. Lisboa: Coordenação Nacional para a Saúde Mental; 2007.

53. World Health Organization. Depression [Internet]. Copenhagen. World Health Organization; 2016 [cited 2016 Mar 9]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
54. Entidade Reguladora da Saúde. Acesso e Qualidade nos Cuidados de Saúde Mental. Porto: Entidade Reguladora da Saúde; 2015.
55. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):2011–30.
56. World Health Organization. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY) [Internet]. Copenhagen. World Health Organization; 2014 [cited 2016 Jun 9]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/
57. Carvalho A, Mateus P, Xavier M, Nogueira P, Farinha C, Alves M, et al. Portugal Saúde Mental em Números – 2014. Lisboa: Direção Geral de Saúde; 2014.
58. Carvalho A, Mateus P, Xavier M, Nogueira P, Farinha C, Alves M, et al. Portugal Saúde Mental em Números – 2015. Lisboa: Direção Geral de Saúde; 2015.
59. European Commission. Mental Health Part 1: Report. Special Eurobarometer 345. Brussels: European Commission; 2010.
60. Furtado C. Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012). Lisboa: INFARMED, I.P.; 2013.
61. Fagulha T, Gonçalves B. Prevalência e diagnóstico da depressão em medicina geral e familiar. *Rev Port Clin Geral.* 2004;20:13–27.
62. Castelo-Branco M, Caramona M, Fernandez-Limos F, Figueiredo I. Necessidades reais de implementação de novos serviços farmacêuticos centrados no doente. *Acta Farm Port.* 2013;2(1):15–22.
63. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
64. Banerjee S, Varma RP. Factors Affecting Non-adherence among Patients Diagnosed with Unipolar Depression in a Psychiatric department of a Tertiary Hospital in Kolkata, India. *Depress Res Treat.* 2013;2013:1–12.
65. Demyttenaere K, Haddad P. Compliance with antidepressant therapy and antidepressant discontinuation symptoms. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;101(Suppl. 403):50–6.

66. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med*. 2005;353(4):487–97.
67. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105:164–72.
68. Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant Adherence: Are Patients Taking Their Medications? *Innov Clin Neurosci*. 2012;9(4-5):41–6.
69. Dimatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression Is a Risk Factor for Noncompliance With Medical Treatment. *Arch Intern Med*. 2000;160:2101–7.
70. Kessing LV, Andersen PK. Predictive effects of previous episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders - a life-long perspective. *Curr Psychiatry Rep*. 2005;7(6):413–20.
71. Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW, Hanna MP, Kennedy S, Sredl K. The Effects of Adherence to Antidepressant Treatment Guidelines on Relapse and Recurrence of Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(12):1128–32.
72. Stimmel GL. Maximizing Treatment Outcome in Depression. *Dis Manag Heal Outcomes*. 2001;9(4):179–86.
73. Masand PS. Tolerability and Adherence in Antidepressant Therapy. *Clin Ther*. 2003;25(8):2289–304.
74. Rubio-Valera M, March Pujol M, Fernández A, Peñarrubia-María MT, Travé P, López del Hoyo Y, et al. Evaluation of a pharmacist intervention on patients initiating pharmacological treatment for depression: A randomized controlled superiority trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(9):1057–66.
75. Aikens JE, Nease DE, Klinkman MS. Explaining Patients' Beliefs About the Necessity and Harmfulness of Antidepressants. *Ann Fam Med*. 2008;6(1):23–9.
76. Al-Jumah KA, Qureshi NA. Impact of pharmacist interventions on patients' adherence to antidepressants and patient-reported outcomes: a systematic review. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:87–100.
77. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Patient adherence in the treatment of depression. *Br J Psychiatry*. 2002;180(2):104–9.
78. Van Geffen ECG, Hermsen JHCM, Heerdink ER, Egberts ACG, Verbeek-Heida PM, Van Hulten R. The decision to continue or discontinue treatment: Experiences and beliefs of users of selective serotonin-reuptake inhibitors in the initial months - A qualitative study. *Res Soc Adm Pharm*. 2011;7(2):134–50.

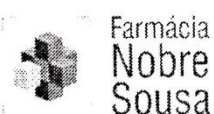
79. Millonig MK. White paper on expanding the role of the community pharmacist in managing depression. Washington, DC: APha Foundation; 2008.
80. Finley P, Rens HR, Pont JT, Gess SL, Louie C, Bull SA, et al. Impact of a collaborative pharmacy practice model on the treatment of depression in primary care. *Am J Heal Pharm.* 2002;59(16):1518–26.
81. Capoccia KL, Boudreau DM, Blough DK, Ellsworth AJ, Clark DR, Stevens NG, et al. Randomized trial of pharmacist interventions to improve depression care and outcomes in primary care. *Am J Heal Pharm.* 2004;61(4):364–72.
82. Scheerder G, De Coster I, Van Audenhove C. Community pharmacists' attitude toward depression: A pilot study. *Res Soc Adm Pharm.* 2009;5(3):242–52.
83. Wouters H, Bouvy ML, Van Geffen ECG, Gardarsdottir H, Stiggelbout AM, Van Dijk L. Antidepressants in primary care: Patients' experiences, perceptions, self-efficacy beliefs, and nonadherence. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:179–90.
84. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet.* 2009;374(9690):609–19.
85. Young AS, Klap R, Sherbourne CD, Wells KB. The Quality of Care for Depressive and Anxiety Disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(1):55–61.
86. Simon GE, Von Korff M. Recognition, Management, and Outcomes of Depression in Primary Care. *Arch Fam Med.* 1995;4(2):99–105.
87. Kates N, Mach M. Chronic Disease Management for Depression in Primary Care: A Summary of the Current Literature and Implications for Practice. *Can J Psychiatry.* 2007;52(2):77–85.
88. Hanlon JT, Artz MB. Drug-related problems and pharmaceutical care: what are they, do they matter, and what's next? *Med Care.* 2001;39(2):109–12.
89. Brook O, Van Hout H, Nieuwenhuysse H, Heerdink E. Impact of coaching by community pharmacists on drug attitude of depressive primary care patients and acceptability to patients; a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13(1):1–9.
90. Adler DA, Bungay KM, Wilson IB, Pei Y, Supran S, Peckham E, et al. The impact of a pharmacist intervention on 6-month outcomes in depressed primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004;26(3):199–209.
91. Boudreau DM, Capoccia KL, Sullivan SD, Blough DK, Ellsworth AJ, Clark DL, et al.

- Collaborative Care Model to Improve Outcomes in Major Depression. *Ann Pharmacother.* 2002;36(4):585–91.
92. Badger F, et al. The pharmacist's role in the medicinal management of depression. *Nurs Stand.* 2002;16(47):33–6.
 93. Scheerder G, De Coster I, Van Audenhove C. Pharmacists' Role in Depression Care: A Survey of Attitudes, Current Practices, and Barriers. *Psychiatr Serv.* 2008;59(10):1155–60.
 94. Rubio-Valera M, Chen TF, O'Reilly CL. New Roles for Pharmacists in Community Mental Health Care: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(10):10967–90.
 95. Liekens S, Vandael E, Roter D, Larson S, Smits T, Laekeman G, et al. Impact of training on pharmacists' counseling of patients starting antidepressant therapy. *Patient Educ Couns.* 2014;94(1):110–5.
 96. Landers M, Blenkinsopp A, Pollock K, Grime J. Community pharmacists and depression: the pharmacist as intermediary between patient and physician. *Int J Pharm Pract.* 2002;10(4):253–65.
 97. Rickles NM, Svarstad BL, Statz-paynter JL, Taylor L V, Kobak KA. Improving Patient Feedback About and Outcomes with Antidepressant Treatment: A Study in Eight Community Pharmacies. *J Am Pharm Assoc.* 2006;46(1):25–32.
 98. Chong WW, Aslani P, Chen TF. Adherence to antidepressant medications: an evaluation of community pharmacists' counseling practices. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:813–25.
 99. Chong WW, Aslani P, Chen TF. Pharmacist-patient communication on use of antidepressants: A simulated patient study in community pharmacy. *Res Soc Adm Pharm.* Elsevier Inc; 2014;10(2):419–37.
 100. Aljumah K, Hassali MA. Impact of pharmacist intervention on adherence and measurable patient outcomes among depressed patients: a randomised controlled study. *BMC Psychiatry.* BMC Psychiatry; 2015;15(1):219.
 101. Gallimore C, Kushner K. A Pharmacist-guided Protocol for Improved Monitoring of Patients on Antidepressants. *WMJ.* 2013;112(3):124–8.
 102. Rickles NM, Svarstad BL, Statz-Paynter JL, Taylor L V, Kobak KA. Pharmacist telemonitoring of antidepressant use: effects on pharmacist-patient collaboration. *J Am Pharm Assoc.* 2005;45(3):344–53.

103. Taylor D, Donoghue J, Bleakley S. How pharmacists can help patients during Depression Awareness Week. *Pharm J*. 2011;286(7647):414–5.
104. Rubio-Valera M, Serrano-Blanco A, Magdalena-Belío J, Fernández A, García-Campayo J, Pujol MM, et al. Effectiveness of Pharmacist Care in the Improvement of Adherence to Antidepressants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2011;45(1):39–48.

VII. ANEXO I

Questionário modelo em consulta farmacêutica na farmácia onde foi realizado o estágio curricular:



Consulta Farmacêutica Perfil Clínico

Data:
Farmacêutico:

Dados Socio-Demográficos	
Nome:	Código:
Data de nascimento:	Idade: Sexo: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
Morada:	
Telefone fixo:	Telemóvel:
Estado civil:	Com quem vive?
Situação face ao trabalho: <input type="checkbox"/> Empregado <input type="checkbox"/> Desempregado <input type="checkbox"/> Reformado	Profissão (actual ou passada):
Sabe ler/escrever: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Nº anos de escolaridade:
Médico de família:	Centro de Saúde: Telefone:
É seguido por outras especialidades? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se sim, quais:	
História Clínica e Medicamentosa	
Patologias actuais (doenças crónicas e agudas diagnosticadas pelo médico):	Desde:
1.	1.
2.	2.
3.	3.
4.	4.
5.	5.
6.	6.
7.	7.
Queixas /sintomas actuais (ex: cefaleias, dores, reacções adversas a medicamentos (RAM's))	Desde:
1.	1.
2.	2.
3.	3.
4.	4.
5.	5.
Alergias (medicamentos, alimentos, outros):	
1.	
2.	
3.	
História médica familiar relevante (pais, irmãos com diabetes, cancro, doenças cardiovasculares ou outras):	
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	

Cuidados com Estilo de Vida:	
Alimentação considerada:	
Saudável <input type="checkbox"/>	Desequilibrada <input type="checkbox"/>
	Abuso de açúcar <input type="checkbox"/>
	Abuso de sal <input type="checkbox"/>
	Abuso de gorduras <input type="checkbox"/>
	Quantas refeições faz por dia? Notas:
Hábitos tabágicos:	
Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Quantos cigarros/dia _____	
Actividade física:	
Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Quais?	Com que frequência?
Ingestão de bebidas alcoólicas:	
Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> O quê, em que quantidade?	
Outros dados relevantes:	
Patologias passadas / intervenções cirúrgicas:	
1. 2. 3. 4. 5.	
Terapêutica passada suspensa pela ocorrência de RAM's ou outros efeitos adversos:	
Medicamentos:	Causas de suspensão:
1.	1.
2.	2.
3.	3.
4.	4.
5.	
Parâmetros fisiológicos/dados laboratoriais:	
Datas:	Dados:
1.	1.
2.	2.
3.	3.
4.	4.
5.	5.
6.	6.
7.	7.
8.	8.



Consulta Farmacêutica

Monitorização do Doente

Código doente: _____

Sexo: F M Idade: ____ anos

Acompanhamento Farmacêutico

Data da Consulta	Data Próxima Consulta	Dados Fisiológicos e Laboratoriais						Observações	PS / N ^o Med	Intervenção Farmacêutica								Dirigido Médico					
		Tensão Arterial (mmHg)	Glicemia* (mg/dl)	Colesterol (mg/dl)						Alterar Dose	Alterar Esquema	Adicionar Medicamento	Retirar Medicamento	Substituir Medicamento	Melhorar Adesão	Educação do Doente	Introduzir MNSRM			S	ACES		



Consulta Farmacêutica

Perfil Farmacoterapêutico

Código doente: _____ v _____ Sexo: F M
 Idade: ____ anos Data: ____/____/____

Acompanhamento Farmacêutico

A	Problema de Saúde (PS)	Desde (d/m/a)	N ^o	Medicamento (Med) (Marca/DCL/Form. Farm./Dosagem)	Desde (d/m/a)	Regime		Seguro	Avaliação Resultados Clínicos Negativos
						Presc	Usado		
B			1						
C			2						
D			3						
E			4						
F			5						
G			6						
H			7						
			8						



Consulta Farmacêutica

Resposta do médico

Código doente: _____
Sexo: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Idade: ____ anos
Acompanhamento Farmacêutico

Data da Consulta	Data Resposta Médico	Resposta do Médico			Descrição da Resposta do Médico	Resultado						
		Alterou	Não Alterou	Pedeu Intervenção Farmacêutica		Cura	Atingiu Objectivos	Melhorou	Não Melhorou	Agravou	Sem Avaliação	