



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

**Marta Sofia Tomé Vicente de Bastos Martins**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

**Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva**

2024





Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

**Marta Sofia Tomé Vicente de Bastos Martins**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

**Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva**

2024

## Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

# Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

## 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.

---

[Marta Sofia Tomé Vicente de Bastos Martins]

Faro, setembro 2024

Copyright© 2024 [Marta Sofia Tomé Vicente de Bastos Martins]

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



*“Consegues encontrar a felicidade mesmo nas horas mais sombrias, se te lembrares de acender a luz”*

**Harry Potter**

*“Ser feliz sem motivo é a mais autêntica forma de felicidade”*

**Carlos Drummond de Andrade**



## Agradecimentos

E assim se passaram maravilhosos cinco anos. Hoje, refletindo sobre o meu percurso, relembro cada momento passado neste meu Algarve. O que parecia ser um infinito obstáculo, tornou-se numa memória que deixa muita saudade. E no final, as pessoas que lá sempre estiveram para mim, merecem o meu mais sincero agradecimento.

Em primeiro lugar, não podia deixar de agradecer à incrível mulher que é a minha **mãe**. Sem dúvida, a melhor inspiração para mim todos os dias e o meu maior suporte. Cresço todos os dias na esperança de me tornar como ela, e de lhe retribuir todo o amor, carinho e compreensão que me tem dado desde o dia em que me segurou no colo. Obrigada mãe, por seres quem és, e por me apoiares em todas as minhas decisões e em acreditares no meu valor. Não existem mais possíveis palavras para descrever o quão importante és na minha vida.

Ao meu querido **pai**, quero agradecer o eterno amor que demonstra nas suas ações, e por também sempre me motivar a acreditar nos meus objetivos. Fez muito daquilo que eu sou hoje, uma “leoa” guerreira, com esperança e determinada. Obrigada pelos imensos quilómetros que fizeste só para estar comigo e garantir o meu bem. E por isso, esta conquista também é tua.

Aos meus irmãos, **Dario** e **Guilherme**, que me fazem sentir a irmã mais amada deste mundo. Sem o apoio deles, sei que não teria chegado tão longe. Obrigada por me protegerem, e acima de tudo, acreditarem em mim e nas minhas conquistas. Vocês são, sem dúvida, exemplo constante de trabalho, ambição e dedicação.

Às minhas **cunhadas**, **tias**, **sobrinhas** e **prima**, obrigada por confiarem em mim e por pertencerem ao longo destes anos, na minha vida. Aos meus **tios**, **sobrinhos** e **primos**, agradeço igualmente por me amarem tanto.

Aos meus **avós**, os que cá estão e os que já partiram, o meu eterno obrigado. Obrigada pelos ensinamentos e pelos ricos pais que me deram. Sei, no meu coração, que estão inundados de orgulho da vossa neta.

## Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

Aos meus amigos de Lisboa que permaneceram mesmo com a minha mudança, obrigada por continuarem nesta jornada de vida comigo e por me darem forças para continuar, especialmente aos meus amigos **Eduardo, Beatriz, Joan, Cataluna, Rita e Maria**.

À **Talhadass, Iza, Andreia, Bia e Matilde**, que enfrentaram os mesmos desafios que eu, e que me tornaram, sem dúvida, numa pessoa melhor. Nada disto teria sido possível sem vocês. Obrigada por não me abandonarem e por serem as melhores amigas que podia ter.

À minha família de praxe académica, que inclui os meus afilhados e netos, vocês marcaram intensamente a minha jornada e deram-me o melhor desta vida: felicidade. Obrigada, **Mariazinha, Carol, Inês Harries, Sara, Raul, Afonso e David**. Obrigada, também às minhas mais novas do curso, **Teresa, Leonor, Maria, Inês Góis, Raquel e Dalila**. Gosto muito de vocês todos.

Aos meus padrinhos, **Dinis e Luciano**, obrigada por servirem de inspiração para mim ao longo do curso, e por se terem tornado em bons amigos para mim.

À minha eterna companheira de casa e parceira de maluqueiras, **Inês Girão**, que me aturou em todos os meus momentos e que se tornou uma verdadeira amiga da vida, e obrigada à minha **Ana Sofia**, que também alinhou em aventuras e gargalhadas. Não há melhor trio que este.

A todo o corpo docente e não docente da Universidade do Algarve, mas em particular aos associados a MICEF, o meu mais honesto obrigada, por contribuírem diariamente, para uma excelente formação de todos os alunos.

A todos os farmacêuticos e colaboradores com quem tive oportunidade de me cruzar, em especial, com os da Farmácia Silveira São Domingos de Rana e os do Hospital CUF Tejo, dizer-vos desde já que foi um privilégio trabalhar e aprender convosco.

Por fim, mas não menos importante, dedico um especial agradecimento à professora **Isabel Júlio**, que foi um enorme apoio e que me incentivou com palavras de motivação, e que me fez acreditar, no final, que tudo é possível.

## Resumo

A depressão resistente ao tratamento é caracterizada pela falta de resposta adequada a, pelo menos, dois regimes antidepressivos de diferentes classes, afetando uma percentagem significativa de indivíduos diagnosticados com depressão *major*.

Recentemente, alguns fármacos emergentes têm sido investigados como alternativas promissoras para a depressão resistente ao tratamento. Entre esses tratamentos, destacam-se a cetamina e a escetamina, antagonistas dos recetores NMDA, que oferecem alívio rápido dos sintomas, em doentes refratários ao tratamento. Outras substâncias psicadélicas, como a psilocibina e o MDMA, têm igualmente mostrado resultados positivos em ensaios clínicos, através da modulação dos circuitos neuronais envolvidos no humor e na cognição.

As abordagens atuais focam-se em alternativas que vão, além dos mecanismos tradicionais de modulação de serotonina, noradrenalina e dopamina, permitindo uma investigação pormenorizada das vias relacionadas com o equilíbrio neuro químico e a plasticidade cerebral.

A seleção dos medicamentos emergentes tem em consideração não apenas os medicamentos inovadores de ação, mas também a capacidade de proporcionar benefícios terapêuticos rápidos e uma melhoria significativa na qualidade de vida dos doentes. No entanto, apesar dos avanços, os desafios relacionados com a segurança a longo prazo, os efeitos adversos e a eficácia consistente precisam ainda de ser abordados em estudos adicionais.

Assim sendo, os novos tratamentos representam uma mudança significativa na forma com a depressão resistente ao tratamento é tratada, proporcionando esperança e bem-estar aos doentes que não respondem às terapias convencionais.

**Palavras-chave:** *depressão resistente ao tratamento, medicamentos emergentes, novos tratamentos, antidepressivos, substâncias psicadélicas*



## Abstract

Treatment-resistant depression is characterized by a lack of adequate response to at least two antidepressant regimens from different classes, affecting a significant percentage of individuals diagnosed with major depression.

Recently, some emerging medications have been investigated as promising alternatives for TRD. Among these treatments, ketamine and esketamine stand out, NMDA receptor antagonists, which offer rapid relief of symptoms in patients refractory to treatment. Other psychedelic substances, such as psilocybin and MDMA, have also shown positive results in clinical trials, through the modulation of neuronal circuits involved in mood and cognition.

Current approaches focus on alternatives that go beyond the traditional mechanisms of serotonin, norepinephrine, and dopamine modulation, allowing a detailed investigation of pathways related to neurochemical balance and brain plasticity.

The selection of emerging medicines considers not only innovative medicines, but also the ability to provide rapid therapeutic benefits and a significant improvement in patients' quality of life. However, despite advances, challenges related to long-term safety, adverse effects, and consistent efficacy still need to be addressed in additional studies.

Therefore, the new treatments represent a significant change in the way ESRD is treated, providing hope and well-being to patients who do not respond to conventional therapies.

**Keywords:** *treatment-resistant depression, emerging medicines, new treatments, antidepressant, psychedelic substances*



## Índice

<b>Agradecimentos .....</b>	<b>V</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>VII</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>IX</b>
<b>Lista de Siglas e Abreviaturas .....</b>	<b>XXI</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Depressão.....</b>	<b>3</b>
<b>3. Etiologia.....</b>	<b>5</b>
<b>4. Epidemiologia.....</b>	<b>7</b>
4.1. Epidemiologia em Portugal .....	8
<b>5. Fisiopatologia da doença .....</b>	<b>11</b>
5.1. Hipótese de hereditariedade.....	11
5.2. Hipótese das monoaminas .....	11
5.3. Hipótese das citocinas .....	14
5.4. Regulação hormonal .....	16
<b>6. Fatores de risco .....</b>	<b>19</b>
6.1. Fatores genéticos e biológicos.....	19
6.2. Fatores ambientais e psicológicos .....	19
6.3. Doenças crónicas e comorbilidades.....	19
6.4. Fatores sociais e culturais.....	19
6.5. Uso de substâncias de risco e estilo de vida .....	20
<b>7. Manifestações clínicas .....</b>	<b>21</b>
<b>8. Diagnóstico clínico .....</b>	<b>23</b>
<b>9. Farmacoterapia habitual .....</b>	<b>27</b>
9.1. Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS).....	27
9.1.1. Fluoxetina .....	28
9.1.2. Sertralina .....	30
9.1.3. Paroxetina .....	32
9.1.4. Fluvoxamina .....	34
9.1.5. Citalopram.....	36
9.1.6. Escitalopram .....	38
9.2. Inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN) .....	40
9.2.1. Venlafaxina .....	40
9.2.2. Desvenlafaxina.....	42
9.2.3. Duloxetina.....	44
9.2.4. Milniciprano.....	46
9.3. Antidepressivos atípicos.....	47
9.3.1. Inibidores da recaptção de noradrenalina e de dopamina .....	47
9.3.2. Antagonista de alfa-2 .....	50
9.3.3. Antagonistas da recaptção de serotonina .....	52

## Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

9.3.4.	Inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina.....	55
9.3.5.	Agomelatina.....	57
9.4.	Antidepressivos tricíclicos (ADT).....	59
9.5.	Inibidores da monoamina oxidase (IMAO).....	61
9.6.	Agentes antipsicóticos .....	64
9.7.	Benzodiazepinas .....	65
<b>10.</b>	<b>Algoritmo terapêutico .....</b>	<b>67</b>
<b>11.</b>	<b>Depressão Resistente ao tratamento (DRT) .....</b>	<b>69</b>
11.1.	História clínica da DRT.....	71
11.2.	Aposta em novos fármacos.....	72
11.2.1.	Escetamina .....	72
11.2.2.	Dextrometorfano .....	73
11.2.3.	Esmetadona .....	74
11.2.4.	Dietilamida do ácido lisérgico (LSD) .....	74
11.2.5.	3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA).....	75
<b>12.</b>	<b>Farmacoterapia de fármacos inovadores na DRT.....</b>	<b>77</b>
12.1.	Psilocibina .....	77
12.2.	Cetamina.....	82
12.3.	Escetamina (intranasal).....	88
12.4.	Dextrometorfano.....	93
12.5.	Esmetadona.....	98
12.6.	Dietilamida do ácido lisérgico (LSD).....	101
12.7.	3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) .....	106
12.8.	Outros agentes psicadélicos.....	110
12.8.1.	Dimetilriptamina (DMT).....	110
12.8.2.	Mescalina .....	111
12.8.3.	Ibogaína.....	112
12.8.4.	Ayahuasca .....	114
<b>13.</b>	<b>Estratégias adicionais ao tratamento.....</b>	<b>115</b>
13.1.	Terapia Eletroconvulsiva (TEC).....	115
13.2.	Estimulação Magnética Transcraniana (EMT).....	117
13.3.	Estimulação do Nervo Vago.....	119
13.4.	Psicoterapia.....	120
13.5.	Tratamentos em Portugal.....	121
<b>14.</b>	<b>Estratégias de prevenção.....</b>	<b>125</b>
<b>15.</b>	<b>Papel do farmacêutico .....</b>	<b>127</b>
15.1.	A nível hospitalar.....	127
15.2.	A nível de ensaios clínicos .....	128
15.3.	Regulamentação e Farmacovigilância .....	128
15.4.	A nível comunitário .....	128

**16. Conclusão ..... 131**



## Índice de Figuras

Figura 5.1- Etapas da síntese do neurotransmissor de serotonina..	12
Figura 5.2 - Etapas de síntese do neurotransmissor de norepinefrina.....	14
Figura 5.3 - Produção de cortisol através do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal.....	18
Figura 8.1 - Questionário de Saúde do Paciente-9 (PHQ-9). .....	24
Figura 12.1 - Estrutura química de psilocibina (fármaco inativo) e psilocina (fármaco ativo).....	77
Figura 12.2 - Estrutura química dos compostos de serotonina e de psilocina.....	78
Figura 12.3 - Interação do fármaco de psilocina com os recetores de serotonina.....	80
Figura 12.4 - Estrutura química dos isómeros R e S do fármaco de cetamina.....	83
Figura 12.5 - Mecanismo de ação da cetamina.....	85
Figura 12.6 - Estrutura química da escetamina.....	88
Figura 12.7 - Mecanismo de ação da escetamina.....	90
Figura 12.8 - Apresentação do dispositivo intranasal de escetamina (Spravato).....	92
Figura 12.9 - Mecanismo de ação do dextrometorfano.....	95
Figura 12.10 - Mecanismo de ação do dextrometorfano e do bupropiom.....	96
Figura 12.11 - Estrutura química do fármaco original da esmetadona – metadona.....	99
Figura 12.12 - Mecanismo de ação da esmetadona.....	100
Figura 12.13 - Estrutura química do LSD.....	102
Figura 12.14 - Interação do fármaco LSD com os recetores de serotonina.....	104
Figura 12.15 - Estrutura química do MDMA.....	107
Figura 12.16 - Mecanismo de ação do MDMA sobre os recetores de serotonina.....	108
Figura 12.17 - Mecanismo de ação do MDMA sobre os recetores de NA e DA.....	108
Figura 13.1 - Funcionamento de uma sessão de terapia electroconvulsiva.....	116
Figura 13.2 - Funcionamento de uma sessão de estimulação magnética transcraniana.....	118
Figura 13.3 - Representação ilustrativa do funcionamento da estimulação do nervo vago.....	119



## Índice de Quadros

Quadro 9.1 - Propriedades características da fluoxetina. ....	29
Quadro 9.2 - Propriedades características da sertralina.....	31
Quadro 9.3 - Propriedades características da paroxetina.....	33
Quadro 9.4 - Propriedades características da fluvoxamina.. ....	35
Quadro 9.5 - Propriedades características do citalopram. ....	37
Quadro 9.6 - Propriedades características do escitalopram.....	39
Quadro 9.7 - Propriedades características da venlafaxina.....	41
Quadro 9.8 - Propriedades características da desvenlafaxina.....	43
Quadro 9.9 - Propriedades características da duloxetina.....	45
Quadro 9.10 - Propriedades características da milniciprano.. ....	47
Quadro 9.11 - Propriedades características do bupropiom.....	49
Quadro 9.12 - Propriedades características da mirtazapina.....	51
Quadro 9.13 - Propriedades características da trazodona.....	53
Quadro 9.14 - Propriedades características da nefazodona. ....	55
Quadro 9.15 - Propriedades características da reboxetina.....	57
Quadro 9.16 - Propriedades características da agomelatina.. ....	58



## Índice de Tabelas

Tabela 8.1 - Diagnóstico e plano de ação propostos pela escala PHQ-9.....	25
Tabela 12.1 - Posologia recomendada para Spravato em adultos <65 anos com DRT... .....	93
Tabela 12.2 - Posologia recomendada para Spravato em adultos $\geq$ 65 anos com DRT.. .....	93
Tabela 12.3 - Posologia recomendada de Auvelity ® para o tratamento da depressão resistente. ....	98



## Lista de Siglas e Abreviaturas

**ACTH:** Hormona adrenocorticotrófica

**ADT:** Antidepressivos tricíclicos

**AMPA:**  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato

**BDI:** Escala de Depressão de Beck

**BDNF:** Fator neurotrófico derivado do cérebro

**COMT:** Catecolamina-O-metiltransferase

**Ca<sup>2+</sup>:** Ião de cálcio

**CEN:** Rede executiva central

**CID:** Classificação Internacional de Doenças

**CRH:** Hormona libertadora de corticotropina

**CYP:** Citocromo

**DA:** Dopamina

**DAT:** Transportador de dopamina

**DMN:** Rede de modo padrão

**DMT:** Dimetiltryptamina

**DRT:** Depressão Resistente ao tratamento

**DSM-5:** Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

**EMA:** Agência Europeia do Medicamento

**EMT:** Estimulação Magnética Transcraniana

**ENV:** Estimulação do Nervo Vago

**FDA:** Food and Drug Administration

**GABA:** Ácido gama-aminobutírico

**HAM-D:** Entrevista de Diagnóstico de Hamilton para Depressão

**HMG-CoA:** 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase

**IL-1:** Interleucina 1

**IL-6:** Interleucina 6

**IL-10:** Interleucina 10

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

**ISRN:** Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

**IRSN:** Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina

**IV:** Intravenosa

**LSD:** Dietilamina do ácido lisérgico

**MAO:** Monoamina oxidase

**MDMA:** 3,4-metilenodioximetanfentamina

**mTOR:** alvo mecanístico da rafamicina

**NAT:** Transportador de noradrenalina

**NMDA:** N-metil-D-Aspartato

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

**PHQ-9:** Questionário de Saúde do Paciente-9

**POC:** Perturbação Obsessiva-Compulsiva

**PSPT:** Perturbação de Stress Pós-Traumático

**SNC:** Sistema Nervoso Central

**SERT:** Transportador de serotonina

**SN:** Rede de saliência

**SNS:** Sistema Nacional de Saúde

**TCC:** Terapia Cognitivo-Comportamental

**TEC:** Terapia Eletroconvulsiva

**TNF- $\alpha$ :** Fator de Necrose Tumoral - alfa

**5-HT:** Serotonina

**a: alfa**

**b: beta**

**d: delta**

**m: um**

## 1. Introdução

A depressão, também conhecida como depressão *major*, é uma condição grave de Saúde Pública que tem vindo a aumentar ao longo do tempo (1). A doença depressiva caracteriza-se como uma doença mental comum e preocupante que afeta negativamente a maneira de pensar, agir e sentir perante diversas situações do dia-a-dia. A persistência de emoções negativas como tristeza, falta de empatia e perda de interesse são características pontuais da doença (2).

Portugal é dos países da Europa que ocupa o 5º lugar com maior número de casos registados de depressão. Apesar de alguns estudos contribuírem para o estudo epidemiológico e de se observar maior prevalência da doença em certos grupos demográficos, mais pesquisas terão de se realizar para poder quantificar a população com depressão a nível nacional (3).

A mortalidade era o principal critério para estabelecer a gravidade de uma certa patologia e determinante para a tomada de decisões políticas e financeiras no âmbito de planeamento em saúde. Já a morbilidade, como seria um critério mais difícil de avaliar, era renegada para segundo plano. Quando se associam estes dois critérios, o reconhecimento do peso da doença mental torna-se inegavelmente evidente. A maioria das perturbações mentais podem estar associadas em gravidade com outras patologias de carácter cardiovascular e/ou respiratório (1).

Do ponto de vista de diagnóstico, a depressão é classificada, no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), como transtorno depressivo *major*, quando os sintomas estão presentes por, pelo menos, duas semanas e causam sofrimento significativo (4). As controvérsias a nível de diagnóstico da doença e a reavaliação da pesquisa sobre tratamento continuam, atualmente, a serem discutidas, visto que parte da população com depressão também não têm acesso a tratamentos, principalmente, em zonas mais desfavorecidas, sem condições de saúde e em países em desenvolvimento (5,6).

## Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

Os fatores que contribuem para o desenvolvimento da depressão são multifacetados, envolvendo interações complexas entre predisposições genéticas, eventos de vida marcantes, desequilíbrios neuroquímicos e aspetos psicossociais. Esta doença encontra-se fortemente associada a disfunções no eixo do hipotálamo-hipófise-adrenal e à anormalidades nos níveis de neurotransmissores, como a serotonina, noradrenalina e dopamina, que regulam o humor e a emoção (7).

O tratamento da depressão envolve uma abordagem multimodal, sendo as mais comuns, as terapias farmacológicas e psicoterapêuticas. Os antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), são, frequentemente, a primeira opção de tratamento para a depressão, mas cerca de um terço dos pacientes não responde de forma eficaz a esses medicamentos (8). Esta limitação tem levado ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, como os antidepressivos de ação rápida e a neuromodulação (9).

Assim sendo, este panorama evidencia a necessidade contínua de uma melhor compreensão da fisiopatologia da depressão e o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes. A pesquisa sobre intervenções emergentes, incluindo a cetamina, psilocibina e outras substâncias psicadélicas, está em crescimento e representa um campo promissor para o tratamento da depressão resistente, o que será abordado em diversas secções deste trabalho (9).

Neste contexto, a presente dissertação, intitulada de “Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente”, tem como objetivo essencial realizar uma revisão de literatura no que diz respeito à importância da depressão como doença mental e à sua evolução resistente aos tratamentos convencionais, com foco nas novas terapias farmacológicas e outros tipos de tratamento.

Deste modo foi efetuada uma pesquisa bibliográfica, em ferramentas como o PubMed, a ScienceDirect, Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal (RCAAP), livros de referência, entre outros, através dos quais foram retiradas todas as informações científicas mais relevantes para o tema em questão.

## 2. Depressão

A depressão, também conhecida como *depressão major*, é uma doença mental crítica que se manifesta através de sintomas severos que podem afetar o bem-estar pessoal, relativamente à maneira como a pessoa sente e age, podendo condicionar atividades do quotidiano como dormir, comer e/ou trabalhar (10). No entanto, esta doença é considerada como possivelmente tratável. Cerca de 70 a 90% da população, com depressão, respondem adequadamente ao tratamento (11).

De acordo com diversos estudos, existem diferentes tipos de depressão, desde a *major* até à crónica, onde os sintomas persistem, pelo menos, por dois anos com menor severidade. Este tipo de depressão, também conhecido por distimia, quando sobreposto com depressão *major*, é denominado como “dupla-depressão” (12).

A depressão, nas suas várias versões classificáveis na CID-10, pode constituir um impacto funcional significativo, nomeadamente em dimensões como o trabalho, escola, relacionamentos e atividade diária. É frequente manifestar-se em comorbilidade com outras condições psiquiátricas como a ansiedade social ou perturbação obsessivo-compulsivo (13).

O tratamento desta doença envolve uma combinação de intervenções farmacológicas e psicoterapêuticas, embora nem todos os doentes respondam adequadamente aos tratamentos tradicionais, sendo necessárias, nesse sentido, novas terapias emergentes, especialmente para casos de depressão resistente ao tratamento (8).



### 3. Etiologia

O sistema imunológico atua contra agentes infecciosos que podem causar efeitos negativos. A imunidade tem como papel o reconhecimento dos agentes agressores e a respetiva resposta à infeção assim como a sua regulação, mediadas pelas células do sistema imunológico. Para além disso, é também desenvolvida memória imunológica crucial para a eficácia na resposta futura ao mesmo agente infeccioso ou no combate a outro agente patogénico. A inflamação ou resposta inflamatória é resultado da ativação do sistema imunológico que se manifesta, normalmente, numa reação localizada, resultante de uma irritação ou infeção. As manifestações clínicas mais comuns são o aumento da temperatura, rubor, transpiração e dor e, por vezes, febre. As células do sistema imunitário são responsáveis por manter a homeostase, no entanto, desequilíbrios neste sistema contribuem para o aparecimento de certas doenças, nomeadamente de carácter psiquiátrico, incluindo a depressão (14).

A depressão é uma condição complexa que envolve vários fatores etiológicos, como biológicos, psicológicos e sociais. A causa específica não é conhecida, embora os estudos reconheçam que existem vários fatores importantes que contribuem para o surgimento da doença (15).

Relativamente aos fatores biológicos, estima-se que, aproximadamente, metade do risco de depressão é atribuído a suscetibilidades genéticas, havendo, assim maior risco quando um membro da família de linhagem direta tem depressão (16). Os processos etiológicos podem variar conforme o género e o desenvolvimento pessoal (17).

Além da vulnerabilidade genética, outras causas como, disfunções na função e na estrutura do cérebro, desequilíbrio dos neurotransmissores como a serotonina e a norepinefrina, desregulação do complexo hipotálamo-hipófise e ineficácia do sistema imunitário, poderão, também, contribuir para o aparecimento da doença (15,17).

Os fatores psicológicos e sociais surgem como outra hipótese. Os eventos adversos do quotidiano, como histórias de abuso, perdas severas e/ou traumas, o stress crónico no trabalho e nas relações, a personalidade que pode ativar a vertente mais

## Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

emocional, o hábito de pensamentos negativos e o suporte social são alguns exemplos que podem estimular a doença depressiva (17,18).

Os melhores estudos afirmam que a depressão está associada a determinantes sociais de exclusão e baixo nível económico. No entanto, a questão é complexa, pois estes determinantes não são assim tão lineares. Contudo, atualmente, tem-se vindo a registar o dobro da incidência nas mulheres relativamente aos homens (18).

Na verdade, as mulheres estão mais suscetíveis para desenvolver sintomas depressivos, em ambientes sociais ou de stress. Para além disso, o outono e o inverno têm sido identificados como causas de incidência da doença, denominada como depressão sazonal (15).

## 4. Epidemiologia

A depressão representa uma condição clínica de impacto significativo, que afeta globalmente a saúde mental e física do indivíduo, fragilizando o mesmo nas várias dimensões vivenciais, com inerente prejuízo da funcionalidade laboral, relacional e social. Do ponto de vista epidemiológico, estima-se que centenas de milhões de pessoas sejam afetadas por esta condição, com prevalência crescente em diversas regiões (19).

A prevalência da depressão refere-se à proporção de pessoas que apresentam a perturbação em causa, num determinado momento, independentemente do seu início. Uma prevalência pontual surge como um número de indivíduos que apresentem a perturbação numa data específica. Já uma prevalência periódica, por exemplo anual, irá corresponder à proporção de indivíduos que apresentem a perturbação num determinado período. A prevalência vital diz respeito ao número de indivíduos afetados por depressão ao longo da sua vida (1).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que cerca de 300 milhões de pessoas sofram de depressão. Os casos registados podem ser de longa duração e com intensidade moderada ou grave, podendo gerar situações críticas que necessitem de reavaliação. O estado mais grave desta doença pode levar ao suicídio, constituindo a mesma, a segunda principal causa de morte, na faixa etária entre os 15 e os 29 anos (19).

Estudos recentes comprovaram que a depressão é um problema grave de saúde pública, com importantes padrões epidemiológicos e fatores de risco.

Os dados de um estudo em 2020, demonstraram que a depressão é, na generalidade, uma das principais causas que contribuem para o desequilíbrio psicológico e físico, com uma prevalência de 3,8% (20). Por outro lado, observou-se uma maior prevalência nas mulheres, doentes crónicos e na população com histórico familiar da doença (20,21).

Os indivíduos com depressão possuem, normalmente, outras comorbilidades. Um estudo realizado, em 2023, na Austrália e noutros países, focado na epidemiologia de doenças do eixo microbiota intestinal-cérebro, revelou que cerca de 3,5% da população que apresenta esta comorbilidade, preenche os critérios para uma depressão concomitante (22).

Por outro lado, um estudo realizado em 2021, cujo objetivo foi rastrear a ocorrência de depressão em mulheres pós-parto, verificou que este era um grupo demográfico com alta suscetibilidade ao transtorno depressivo (23).

No entanto, a depressão continua a ser incorretamente diagnosticada e tratada, devido ao estigma social, à escolha de terapias pouco efetivas e à falta de conhecimento e adequabilidade dos estudos científicos sobre a matéria de saúde mental (24).

### **4.1. Epidemiologia em Portugal**

De acordo com a informação atual, a depressão é uma doença comum de saúde pública em Portugal, com uma prevalência significativa em comparação com outros países da Europa. Segundo a avaliação realizada pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS) em 2023, Portugal ocupa a 5ª posição de casos registados de depressão na Europa, com cerca de 8% da população portuguesa diagnosticada (3).

Em Portugal, verifica-se uma tendência gradual acrescida anual e continuamente durante a vida, de casos de depressão, ansiedade e stress (22,9% e 42,7% respetivamente) (25).

Um estudo, realizado numa unidade de saúde familiar no Norte de Portugal, constatou que cerca de 64,5% a 79,9% dos utentes apresentavam níveis normais a ligeiros de depressão, ansiedade e *stress*, enquanto entre 10,5% a 17,5% apresentavam níveis severos a extremamente graves. Por outro lado, os indivíduos com mais de 65 anos que avaliaram negativamente o seu próprio estilo de vida e que consumiam psicotrópicos, possuíam maior índice de prevalência de transtornos mentais (25).

## Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

Contudo, em Portugal, devido à falta de mais estudos epidemiológicos abrangentes, não é possível definir, fidedignamente, a incidência desta doença. É necessária uma estratégia de investigação mais abrangente, multicêntrica que minimizasse vieses associados à heterogeneidade e diferentes métodos de recolha de informação (1).



## 5. Fisiopatologia da doença

A fisiopatologia da depressão, principalmente, da depressão *major*, é complexa e multifacetada, envolvendo fatores neurobiológicos, genéticos e ambientais.

### 5.1. Hipótese de hereditariedade

A teoria hereditária, apesar de incomum e pouco conclusiva, é uma hipótese, visto que existe uma baixa possibilidade de que um distúrbio neuropsiquiátrico, como o caso da depressão, herdado de forma autossômica dominante, possa ocorrer em três gerações sucessivas de uma família (26).

A probabilidade de transmissão hereditária na depressão estará na faixa de cerca de 31% a 42%. A depressão *major* é um distúrbio complexo, e resultante da interação entre fatores como a hereditariedade e ambientais. As hipóteses de interações genética-ambiente são consideradas de grande importância na etiologia da depressão (27).

### 5.2. Hipótese das monoaminas

Os neurónios são células especializadas e diversificadas que se adaptam à transmissão rápida de informação através de sinais eletroquímicos e respetiva integração funcional, sendo esta capacidade de comunicação entre si, designada por sinapse químicas. A transmissão sináptica corresponde à libertação de substâncias ativas pelo neurónio pré-sináptico que são reconhecidas pelos recetores do neurónio pós-sináptico, na fenda sináptica (28).

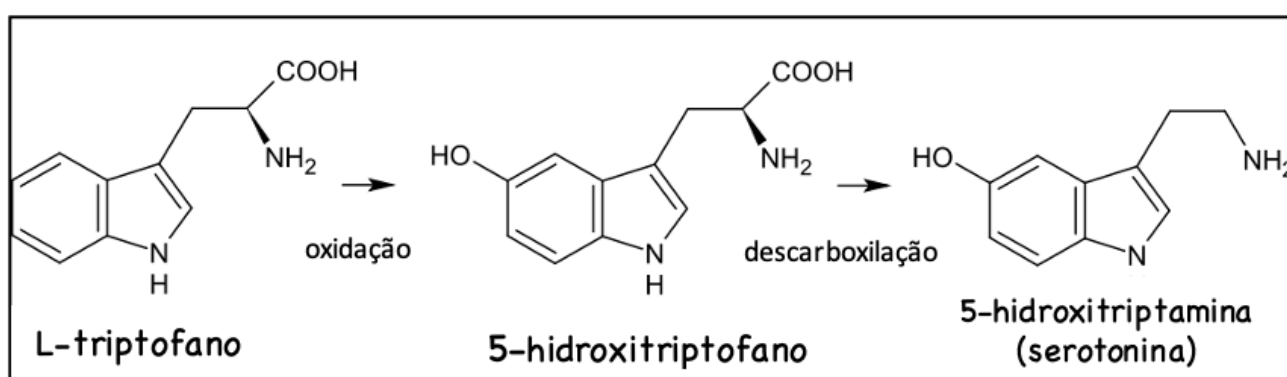
Os neurotransmissores desempenham funções essenciais na regulação do circuito neurológico, tanto a nível do sistema nervoso central como do periférico (30).

Segundo estudos experimentais e evidências científicas, os neurotransmissores, apresentam um papel fundamental na etiologia da depressão (29).

A monitorização da dinâmica dos neurotransmissores é essencial para compreender a comunicação entre os neurónios e os seus respetivos alvos, e para desenvolver estratégias terapêuticas neuromoduladoras (29).

A nível do sistema nervoso central, as monoaminas, que incluem a dopamina (DA) e a serotonina (5-HT), estão envolvidas na regulação de processos cognitivos. A sinalização desregulada de monoaminas é uma característica comum de muitos distúrbios psiquiátricos e neurológicos (29).

A **serotonina** é um neurotransmissor produzido a partir de L-triptofano, sendo a triptofano hidroxilase 2, a enzima responsável pela conversão em 5-hidroxitriptofano. De seguida, ocorre o processo de descarboxilação, pela enzima 5-hidroxitriptofano descarboxilase originando a serotonina (30), tal como representado na figura 5.1.



*Figura 5.1- Etapas da síntese do neurotransmissor de serotonina.* A enzima triptofano hidroxilase 2 é responsável pelo processo de oxidação, que converte o L-triptofano em 5-hidroxitriptofano, e a enzima 5-hidroxitriptofano descarboxilase, é responsável pelo processo de descarboxilação, que converte o 5-hidroxitriptofano em 5-hidroxitriptamina, conhecido como composto de serotonina. Adaptada de (31).

Como outras monoaminas, a serotonina é metabolizada pela monoamina oxidase (MAO), especificamente MAO-B, que auxilia no equilíbrio intracelular da serotonina com a dopamina ou outras monoaminas em baixas concentrações (32).

Este neurotransmissor é produzido inicialmente no trato gastrointestinal, correspondendo a 90% da concentração total. A restante serotonina é produzida no sistema nervoso central (SNC) (33).

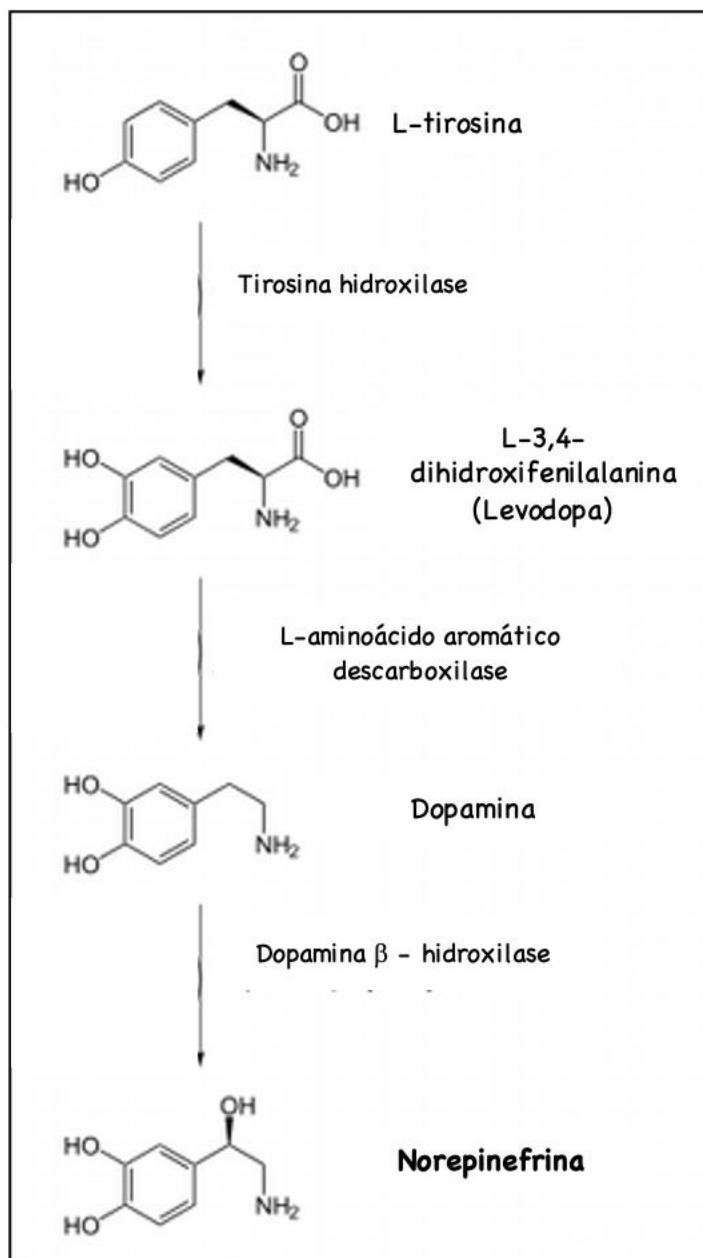
A desregulação na produção de serotonina pode conduzir a vários problemas de saúde, incluindo a depressão. No entanto, níveis excessivamente elevados de serotonina podem levar à síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal caracterizada por sintomas como confusão, agitação, aceleração cardíaca e elevada pressão arterial (34).

Durante décadas, a influência da serotonina na depressão foi muito investigada de modo a perceber qual a etiologia da doença. Os pacientes deprimidos podem apresentar uma diminuição de concentração de serotonina no cérebro e alterações nos recetores 5-HT, nomeadamente a desregulação a nível dos recetores 5-HT<sub>1</sub> e uma ativação excessiva dos recetores 5-HT<sub>2</sub> (35).

A **noradrenalina** é também um neurotransmissor que desempenha um papel crucial na regulação e resposta do organismo a situações de *stress*. O seu impacto, na doença depressiva, tem vindo a ser largamente estudado, e é reconhecida como fator-chave na fisiopatologia de distúrbios mentais (32).

Esta hormona é sintetizada através de um conjunto amplo de processos biológicos que ocorrem inicialmente na medula adrenal e nos neurónios noradrenérgicos. O composto inicial é o aminoácido L-tirosina, que pode ser obtido tanto biologicamente como através da dieta. A enzima tirosina hidroxilase catalisa a conversão de L-tirosina em L-3,4-dihidroxifenilalanina, também conhecida como levodopa. Este composto é convertido em dopamina, através da enzima L-aminoácido aromático descarboxilase (36), como está representado na figura 5.2.

A norepinefrina, também conhecida como noradrenalina, é uma catecolamina sintetizada a partir de dopamina, pela enzima dopamina β-hidroxilase e metabolizada pela MAO ou pela catecolamina-o-metiltransferase (COMT) (32).



*Figura 5.2 - Etapas de síntese do neurotransmissor de norepinefrina. O composto de L-tirosina é convertido pela enzima tirosina hidroxilase em L-3,4-dihidroxi-fenilalanina (levodopa). A levodopa é convertida em dopamina pela enzima L-aminoácido aromático descarboxilase. Posteriormente, a dopamina é convertida em noradrenalina (norepinefrina) pela enzima dopamina β-hidroxilase. Adaptado de (37).*

### 5.3. Hipótese das citocinas

O sistema imunitário é uma rede complexa de células, tecidos e órgãos que, conjuntamente, são responsáveis pela defesa do organismo contra agentes patogênicos nocivos, como bactérias, vírus e outros invasores desconhecidos. Este sistema pode ser

amplamente dividido em dois componentes principais conhecidos como o sistema imunitário inato e o sistema imunitário adaptativo (38).

O sistema imunitário inato é a primeira linha de defesa do organismo que responde a agentes patogênicos comuns, ou seja, não é responsável pelo combate a agentes específicos. Dentro deste sistema, os principais componentes incluem as barreiras físicas, como a pele e as membranas mucosas e as barreiras químicas, como o ácido gástrico e as enzimas salivares que degradam os agentes patogênicos. Além disso, existem células como neutrófilos, macrófagos e células dendríticas que são capazes de englobar estes agentes e destruí-los. Os neutrófilos acabam por ser especialmente significantes, visto que são o tipo mais abundante de glóbulos brancos e desempenham um papel fundamental na inflamação (39,40).

O sistema imunitário adaptativo oferece uma resposta mais especializada e direcionada aos agentes patogênicos, através de linfócitos específicos, como as células B e células T. As células B são responsáveis pela produção de anticorpos que são proteínas que atacam e neutralizam os patogênicos. No entanto, as células T desempenham várias funções, incluindo a eliminação de células infectadas e a regulação de outros componentes da resposta imunológica. Este sistema é caracterizado pela sua memória imunológica, permitindo, assim, uma resposta mais eficiente no combate a microrganismos estranhos (38,41).

As citocinas desempenham um papel crucial no sistema imunológico, atuando como moléculas sinalizadoras que medeiam e regulam a imunidade, a inflamação e a hematopoiese (formação das células sanguíneas). Estas moléculas são produzidas por uma ampla variedade de células, incluindo células B e T, macrófagos e células não imunológicas como, células endoteliais e fibroblastos (42).

As citocinas podem intensificar ou suprimir as respostas imunológicas. No caso das citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), promovem a inflamação, enquanto as citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-10 (IL-10), auxiliam na inflamação através da prevenção de danos teciduais (43).

Na presença de uma inflamação, as citocinas são libertadas para recrutar células imunológicas até ao local da infeção e ativá-las para eliminar os agentes patogênicos (44).

Os novos desenvolvimentos a nível psiquiátrico, levaram à hipótese de que processos inflamatórios e interações neurais imunes estão envolvidos na patogénese da depressão *major* e podem estar subjacentes a vias serotoninérgicas e/ou adrenocorticais (35).

As citocinas, especialmente as pró-inflamatórias, são mediadores-chave da inflamação e podem contribuir para a depressão. Normalmente, os pacientes deprimidos apresentam níveis elevados deste tipo de citocinas, como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) que podem conduzir a um estado crónico, associado a sintomas depressivos. Além do mais, estas citocinas podem induzir a neuro-inflamação que é cada vez mais reconhecida como um fator significativo na fisiopatologia da depressão, afetando diversas regiões cerebrais envolvidas na regulação comportamental (45).

No geral, as citocinas podem também afetar a produção de neurotransmissores envolvidos na doença depressiva, através da ativação de enzimas específicas que catalisam o triptofano, um precursor fundamental da serotonina. Ao afetar o equilíbrio dos neurotransmissores, poderá haver impacto no humor e função cognitiva associados à depressão (46).

Estas moléculas podem influenciar a produção de cortisol que é a principal hormona do *stress*, através da ativação de um mecanismo hormonal específico, conhecido como eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (45).

Portanto, na depressão, existe uma forte correlação dos sintomas com a presença de inflamação, o que comprova, de certa maneira, que os processos inflamatórios ativados induzem certos sintomas característicos de depressão.

#### **5.4. Regulação hormonal**

O controlo da libertação hormonal é baseado na sua interação com fatores hormonais, neuronais, nutricionais e ambientais, que regulam a síntese de hormonas das respetivas glândulas, variando a sua concentração no plasma (47).

O SNC desempenha um papel importante na regulação hormonal, efetuando o controlo diretamente sobre a libertação de hormonas, nos neurotransmissores (48).

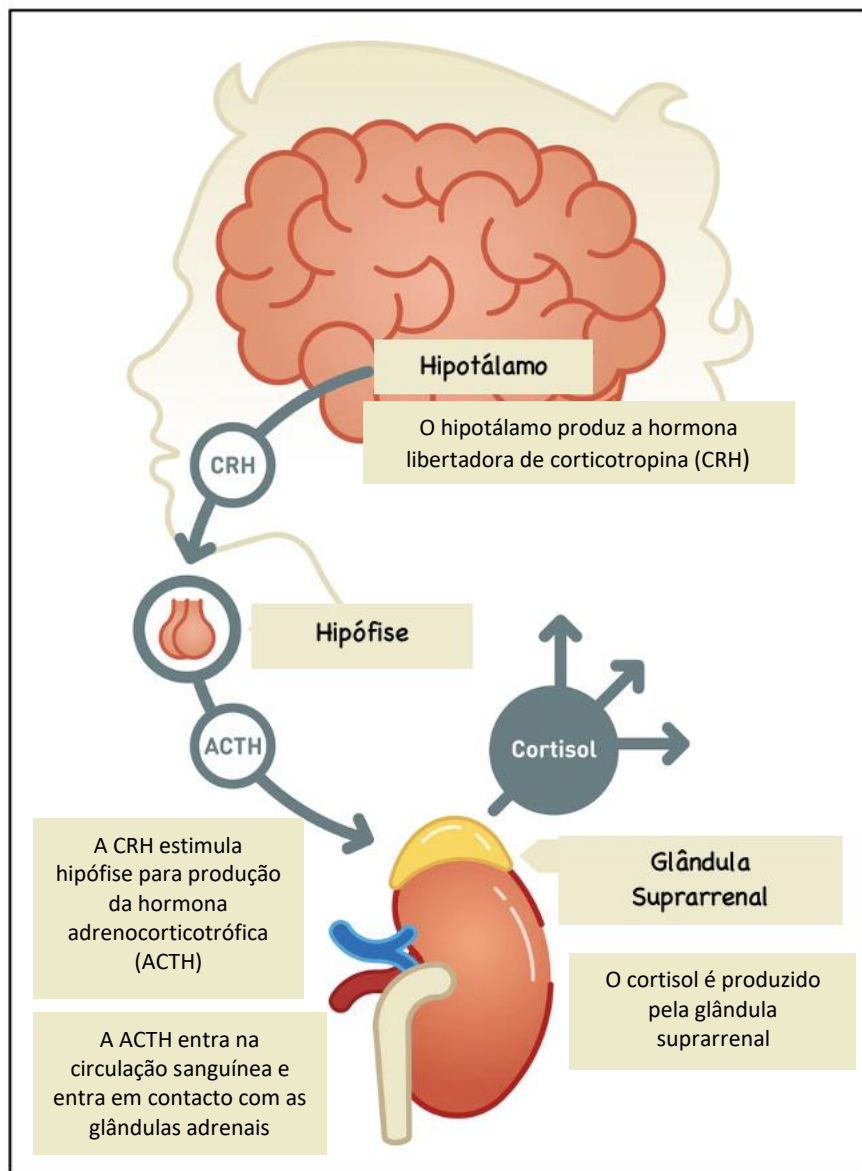
## Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

O mecanismo de controlo hormonal, mais comum, é o efetuado pelo eixo hipotálamo-hipófise-glândula alvo. A resposta das glândulas alvo à ação hormonal, é mediada por um mecanismo de regulação, podendo este ser positivo, originando ou intensificando o estímulo hormonal, ou negativo, o mais comum, promovendo a redução ou inibição de síntese hormonal. Este mecanismo de regulação serve de controlo a alterações hormonais (47).

O cortisol é uma hormona esteroide produzida pelas glândulas adrenais, conhecida como a hormona do *stress*, uma vez que está envolvida na regulação do metabolismo, na resposta imune e na reação comportamental do organismo (49).

A produção de cortisol é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Quando a concentração de cortisol está baixa, o hipotálamo produz a hormona libertadora de corticotropina (CRH). Esta hormona irá estimular a hipófise a produzir a hormona adrenocorticotrófica (ACTH), que entra diretamente na circulação sanguínea. Ao atravessar a corrente sanguínea, entra em contacto com as glândulas adrenais que acabam por estimular a produção de cortisol, como está representado na figura 5.3. Esta hormona é produzida pela zona fasciculada do córtex e envolve um conjunto de reações enzimáticas. A etapa limitante ocorre na conversão do cortisol em pregnenolona, catalisada pela enzima do citocromo P450. Uma vez produzido, o cortisol pode circular livremente pelo organismo e afetar diversos tecidos e órgãos (49,50).

Como referido anteriormente, o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal garante uma concentração adequada de cortisol no organismo, através de um mecanismo de regulação, por feedback negativo. Posto isto, se os níveis de cortisol se elevarem, o hipotálamo e a hipófise vão inibir a libertação das respetivas hormonas, responsáveis pela síntese de cortisol (47).



*Figura 5.3 - Produção de cortisol através do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Adaptado de (51).*

## **6. Fatores de risco**

A depressão é um transtorno de saúde mental complexo com vários fatores de risco que podem contribuir para o seu desenvolvimento. Esses fatores podem ser categorizados em fatores biológicos, psicológicos e sociais.

### **6.1. Fatores genéticos e biológicos**

Diversos estudos sugerem que a depressão pode ter uma componente genética, com potencial risco em indivíduos com histórico familiar da doença. No entanto, não descarta a hipótese de poder ocorrer em pessoas sem antecedentes com depressão. Por vezes, certos desequilíbrios químicos no cérebro, como níveis alterados dos neurotransmissores importantes, como a serotonina e a noradrenalina, são considerados fatores biológicos que podem contribuir para o desenvolvimento da doença (19).

### **6.2. Fatores ambientais e psicológicos**

Certos eventos marcantes da vida, como a perda de alguém importante, um divórcio, uma situação de abuso, ou dificuldades económicas são fatores ambientais significativos que potenciam o risco de depressão. A doença depressiva pode ser desencadeada através de episódios traumáticos de abuso emocional, físico ou sexual na infância e/ou, por exemplo, através de complicações que possam ocorrer durante uma gravidez, pós-parto ou menopausa, visto que há uma grande influência hormonal (6,48).

### **6.3. Doenças crónicas e comorbilidades**

A depressão é frequentemente acompanhada por outras comorbilidades como diabetes, doenças cardíacas, cancro e doenças autoimunes. Desta forma, uma doença crónica pode ser responsável pelo surgimento de depressão, podendo esta agravar a situação clínica do doente (19).

### **6.4. Fatores sociais e culturais**

Atualmente, os fatores como o isolamento social, a falta de apoio social, a discriminação e estigma, especialmente em grupos vulneráveis, como comunidades de pequenas minorias, contribuem para um risco de depressão mental. Possivelmente,

devido a fatores hormonais e sociais específicos, as mulheres apresentam maior predisposição para o desenvolvimento da doença (10).

### **6.5. Uso de substâncias de risco e estilo de vida**

O uso abusivo de álcool, drogas e uma vida sedentária ou com alimentação inadequada são fortes fatores de risco comportamentais para o desenvolvimento da doença depressiva. A dependência química tanto pode ser um fator de risco como uma consequência da depressão, contribuindo assim para um ciclo vicioso e, por vezes, autodestrutivo e fatal (19).

Estes fatores não atuam isoladamente e são muito abrangentes, mas é comum interligarem-se, contribuindo assim para um maior risco de depressão.

## 7. Manifestações clínicas

A doença depressiva é caracterizada por uma variedade de manifestações clínicas que afetam o bem-estar emocional e físico do doente. É comum que os doentes relatem sentimentos persistentes de tristeza, vazio e insegurança, que podem ser acompanhados por irritabilidade. A anedonia, ou perda de interesse em atividades que antes davam prazer, é um sintoma principal, refletindo uma desmotivação significativa (27).

Além disso, muitos doentes experienciam alterações no apetite, que pode resultar em ganho ou perda de peso involuntários. A esta desregulação encontra-se normalmente associada uma sensação de fadiga intensa que não melhora com o repouso (53). Os distúrbios do sono também são comuns, com relatos de casos de insónias e/ou hipersónia, que prejudica ainda mais a qualidade vida (54).

Outro aspeto essencial é a presença de dificuldades cognitivas, que incluem problemas de concentração e memória, e que podem interferir na vida pessoal e profissional do indivíduo. Muitos sintomas físicos são igualmente observados, como cefaleias e mialgias, que não apresentam uma causa médica clara. Já em casos mais graves, podem existir pensamentos e tendências suicidas, representado um caso de emergência médica imediata (55).

Estas manifestações clínicas variam em intensidade e podem impactar significativamente a vida social, profissional e familiar do doente, tornando essencial um diagnóstico e tratamento adequados (56).



## 8. Diagnóstico clínico

O diagnóstico de depressão confirma-se assim que os sintomas prevaleçam no mínimo por duas semanas, e deve estar ao cuidado de um profissional de saúde que avalie a evolução do diagnóstico e que inclui uma entrevista detalhada sobre os sintomas de acordo com histórico pessoal, familiar e clínico (10,11).

O diagnóstico resulta da identificação de episódios que decorrem por um mínimo de duas semanas, caracterizado por alterações clínicas como, sintomas persistentes de tristeza, vazio ou anedonia. Os sintomas devem ser representativos de mudança significativa na vida do doente, com possibilidade de impacto substancial em áreas importantes da vida, como trabalho, relações sociais e atividades diárias (57).

O diagnóstico é, normalmente, realizado através de manuais diagnósticos estabelecidos, como o DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) ou a CID-10 (Classificação Internacional de Doenças), que são muitas vezes requisitados por psicólogos, médicos psiquiatras e terapeutas, para realização de entrevistas estruturadas ao doente (58).

As entrevistas semi-estruturadas desempenham também um papel importante na avaliação da depressão. A HAM-D (Entrevista de Diagnóstico de Hamilton para Depressão) é amplamente utilizada para medir a gravidade dos sintomas depressivos e a resposta ao tratamento, através de um conjunto de perguntas que avaliam aspetos específicos dos sintomas (59).

Além das entrevistas, as escalas de autoavaliação são ferramentas valiosas para avaliar a intensidade dos sintomas depressivos de forma rápida e eficaz. A BDI (Escala de Depressão de Beck) é uma das mais conhecidas e mais utilizadas, permitindo que os doentes relatem a gravidade dos seus sintomas através de um conjunto de perguntas, que reflete a intensidade da depressão (60). O PHQ-9 (Questionário de Saúde do Paciente-9) é outra escala de autoavaliação que utiliza um formato simples para identificar a presença e a gravidade dos sintomas depressivos, como se encontra representado na figura 8.1. (61).

Durante os últimos 14 dias, em quantos foi afectado/a por algum dos seguintes problemas? (Utilize ✓ para indicar a sua resposta)	Em mais de metade do número de dias			
	Nunca	Em vários dias	Em mais de metade do número de dias	Em quase todos os dias
1. Tive pouco interesse ou prazer em fazer coisas	0	1	2	3
2. Senti desânimo, desalento ou falta de esperança	0	1	2	3
3. Tive dificuldade em adormecer ou em dormir sem interrupções, ou dormi demais	0	1	2	3
4. Senti cansaço ou falta de energia	0	1	2	3
5. Tive falta ou excesso de apetite	0	1	2	3
6. Senti que não gosto de mim próprio/a — ou que sou um(a) falhado/a ou me desiludi a mim próprio/a ou à minha família	0	1	2	3
7. Tive dificuldade em concentrar-me nas coisas, como ao ler o jornal ou ver televisão	0	1	2	3
8. Movimentei-me ou falei tão lentamente que outras pessoas poderão ter notado. Ou o oposto: estive agitado/a a ponto de andar de um lado para o outro muito mais do que é habitual	0	1	2	3
9. Pensei que seria melhor estar morto/a, ou em magoar-me a mim próprio/a de alguma forma	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING   0   +    +    +     
=Total Score:   

---

**Se indicou alguns problemas, até que ponto é que eles dificultaram o seu trabalho, o cuidar da casa ou o lidar com outras pessoas?**

<b>Não dificultaram</b>	<b>Dificultaram um pouco</b>	<b>Dificultaram muito</b>	<b>Dificultaram extremamente</b>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Figura 8.1 - Questionário de Saúde do Paciente-9 (PHQ-9).** O questionário é composto por um conjunto de perguntas que são respondidas quantitativamente. No final, procede-se ao somatório das respostas. Adaptado de (62).

Após o preenchimento do formulário, realiza-se o somatório da pontuação conforme as respostas dadas pelo doente, avaliando-se, posteriormente, o grau de gravidade da depressão, e fornecendo auxílio numa possível intervenção farmacológica e/ou não farmacológica, como está representado na tabela 8.1.

**Tabela 8.1 - Diagnóstico e plano de ação propostos pela escala PHQ-9.** Conforme a pontuação obtida pelo questionário, avalia-se o grau de depressão e adequa-se um plano de ação. Adaptado de (63) .

Pontuação PHQ-9	Grau de depressão	Plano de ação
<b>0-4</b>	Mínimo	Nenhum
<b>5-9</b>	Suave	Esperar vigilante. Repetir PHQ-9 novamente.
<b>10-14</b>	Moderado	Reveja o plano de tratamento se não se verificar melhorias nas últimas 4 semanas.  Considere a discussão de apoio adicional, como farmacoterapia.
<b>15-19</b>	Severamente moderado	Considere ajustar o plano de tratamento e/ou a frequência de sessões.  Discuta suportes adicionais, como Farmacoterapia.
<b>20-27</b>	Severo	Ajustar plano de tratamento.  Avaliação focada do plano de segurança e avaliação/reavaliação farmacoterapêutica.  Se emergente refere-se então, ao nível de atenção superior.

É importante que o diagnóstico seja claro e distinto de outras patologias psiquiátricas que cursem com alterações clínicas sobreponíveis ou semelhantes, como as perturbações de ansiedade ou doença bipolar, assim como de outras condições médicas que possam, na sua expressão, mimetizar um quadro clínico depressivo, como é disso exemplo, o hipotireoidismo ou carências nutricionais (64).



## **9. Farmacoterapia habitual**

Inicialmente, é importante diferenciar a depressão em causa para adequar a melhor intervenção, apesar de existir diferença nos critérios de diagnóstico adotados pelos médicos (49).

Será necessário numa fase inicial, realizar uma observação rigorosa sobre o doente, em diferentes ocasiões. A aplicação de diferentes escalas de depressão e ansiedade podem ser úteis, mas a maioria são elaboradas para avaliar casos já existentes da doença. A farmacoterapia habitual, na depressão, envolve o uso regular de antidepressivos específicos para controlo e tratamento dos sintomas associados à doença. O objetivo inicial é aliviar os sintomas, prevenir uma recaída depressiva e melhorar a qualidade de vida do doente.

De acordo com os resultados de vários ensaios clínicos realizados, os doentes devem, pelo menos, durante 4 a 6 meses, dar continuidade à farmacoterapia após a fase aguda da doença. Já os doentes com risco de episódios recorrentes devem manter-se sob tratamento, pois os transtornos depressivos tendem a tornar-se mais graves e potencialmente refratários a cada episódio (66).

A medicação antidepressiva é o tratamento de escolha, que pode ser complementado por meios não farmacológicos, da depressão grave a moderada. A seleção do antidepressivo baseia-se no historial clínico do doente, mas, no entanto, devido à segurança da classe terapêutica, os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) são primeira opção (51).

No anexo 1, encontra-se sintetizado a listagem de fármacos mais conhecidos, bem como a sua classe farmacoterapêutica e comercialização em Portugal.

### **9.1. Inibidores seletivos da recaptção de serotonina**

Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) são tipicamente a primeira escolha de tratamento na doença depressiva e noutras condições clínicas, como a perturbação de ansiedade generalizada ou perturbação obsessiva-compulsiva. Estes

fármacos atuam por inibição da recaptação do neurotransmissor serotonina, no neurónio pré-sináptico, aumentando assim a sua concentração na fenda sináptica e melhorando a neurotransmissão serotoninérgica (68,69).

Os seis fármacos ISRS comumente prescritos incluem a fluoxetina, a sertralina, a paroxetina, a fluvoxamina, o citalopram e o escitalopram (68).

Embora os seis ISRS apresentem o mesmo mecanismo de ação, cada doente reage de maneira muito diferente a um ISRS em comparação com outro. Cada ISRS exerce outras funções farmacológicas secundárias, além do bloqueio do transportador de serotonina (SERT), e não existem dois ISRS que apresentem características farmacológicas secundárias idênticas (70).

### **9.1.1. Fluoxetina**

A fluoxetina tem vindo a ser largamente estudada e é considerada eficaz por inúmeras razões. Este fármaco é indicado para o tratamento da depressão e, ainda, de outras doenças como, a doença obsessiva-compulsiva e a bulimia nervosa (71).

Este ISRS exerce uma ação antagonista no recetor 5HT<sub>2C</sub>, intensificando a libertação de noradrenalina e dopamina. O antagonismo verificado pode contribuir não apenas para as ações terapêuticas da fluoxetina, mas também para o seu perfil de tolerabilidade (72).

Muitos doentes, mesmo com a primeira dose, apercebem-se que a fluoxetina produz um efeito energético e de redução de fadiga, havendo também melhoria na concentração e na atenção. Este fármaco apresenta um mecanismo mais apropriado para pacientes deprimidos que apresentem redução do afeto positivo, hipersónia, atraso psicomotor, apatia e fadiga. Nos pacientes com agitação, insónia e ansiedade, pode existir uma ativação indesejada do recetor 5HT<sub>2C</sub>, o que não é aconselhável (72).

As suas características encontram-se referidas no quadro 9.1.

Quadro 9.1 - Propriedades características da fluoxetina. Adaptado de (70–73).

Fluoxetina	
Efeitos indesejáveis	Náuseas, diarreia, insónias, sedação, disfunção sexual e alterações do peso corporal; alterações na microbiota intestinal.
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inibidor das enzimas do citocromo P450, como o CYP2D6 e o CYP3A4.</li><li>• Tempo de semivida <math>\cong</math> 2-3 dias (metabolito ativo <math>\cong</math> 2 semanas).</li></ul>
Interações mais importantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risco de toxicidade com administração de antipsicóticos e benzodiazepinas, por aumento das concentrações plasmáticas.</li><li>• Síndrome serotoninérgica fatal com administração de antidepressivos tricíclicos e fármacos inibidores da MAO.</li></ul> <p>Antes de se iniciar o tratamento com o fármaco inibidor da MAO, deve-se aguardar, pelo menos, 5 semanas após a interrupção da terapêutica com fluoxetina.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fármacos inibidores da HMG CoA redutase (ex: sinvastatina), por risco de aumento da concentração de colesterol.</li><li>• Evitar a administração com outros antidepressivos envolvidos com as enzimas do citocromo P450.</li><li>• Especial precaução com doentes com risco de convulsões, com doentes bipolares e com crianças.</li></ul>

Contudo, a fluoxetina é dos poucos fármacos antidepressivos aprovados para uso em crianças e adolescentes com depressão (74).

Este fármaco encontra-se comercializado em Portugal, na dosagem de 20 mg, em cápsulas, e na forma de solução oral, com dosagem de 4 mg/ml (75,76).

A dose recomendada é 20 mg por dia. Se necessário, a dose deve ser revista e ajustada dentro de 3 a 4 semanas após o início da terapêutica. Em alguns doentes que não respondam à dose habitual, pode-se considerar um aumento gradual da dose até ao máximo de 60 mg por dia (70,75).

Os doentes devem seguir este tratamento, no mínimo, durante 6 meses (75,76).

### 9.1.2. Sertralina

A sertralina é comumente prescrita e é utilizada para tratamento de diversos problemas psiquiátricos, como a depressão associada à ansiedade, ataques de pânico e agorafobia, ansiedade social, perturbação obsessiva compulsiva (POC) e perturbação de stress pós-traumático (PSPT) (71).

Este fármaco atua através da inibição do transportador de dopamina (DAT) e ligação aos recetores sigma-1 ( $\sigma_1$ ), apresentando assim dois possíveis mecanismos de ação. No entanto, alguns especialistas sugerem que a ocupação do DAT pelo fármaco não é suficiente para ser clinicamente relevante. Aliás, uma combinação prescrita frequentemente para doentes deprimidos consiste em acrescentar bupropiom ao tratamento com sertralina, reforçando, desta forma, as propriedades inibitórias fracas sobre o DAT. Já as ações sobre os recetores  $\sigma_1$  não estão bem clarificadas, mas acredita-se haver um contributo positivo em efeitos ansiolíticos e antipsicóticos, tornando-se assim uma vantagem em comparação com outros ISRS (72).

As suas características encontram-se referidas no quadro 9.2.

*Quadro 9.2 - Propriedades características da sertralina.* Adaptado de (70,71,77,78).

Sertralina	
Efeitos indesejáveis	Náuseas, diarreia, indigestão, disfunção sexual, enxaquecas, sonolência, boca seca, sudorese, alterações no peso corporal e ansiedade.
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibidor das enzimas do citocromo P450, como o CYP<sub>2D6</sub>.</li> <li>• Inibidor (em baixas doses) do CYP<sub>3A4</sub>.</li> <li>• Tempo de semivida <math>\cong</math> 26h (metabolito pouco ativo <math>\cong</math> 62h a 104h).</li> </ul>
Interações mais importantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risco de toxicidade com administração de antipsicóticos e benzodiazepinas, por aumento das concentrações plasmáticas.</li> <li>• Síndrome serotoninérgica fatal com administração de antidepressivos tricíclicos e fármacos inibidores da MAO.</li> </ul> <p>Antes de se iniciar o tratamento com o fármaco inibidor da MAO, deve-se aguardar, pelo menos, 14 dias após a interrupção da terapêutica com sertralina.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inibidores da HMG CoA redutase (ex: sinvastatina), por risco de aumento da concentração de colesterol.</li> <li>• Evitar a administração com outros antidepressivos envolvidos com as enzimas do citocromo P450.</li> <li>• Evitar administração com álcool e lítio.</li> <li>• Especial precaução com doentes com risco de convulsões, com doentes bipolares e com crianças.</li> </ul>

Em comparação com outros fármacos, a fluoxetina, a paroxetina e o citalopram, a sertralina é o que apresenta menor tempo de semivida (79).

Em Portugal, este fármaco encontra-se comercializado sobre a forma de comprimidos revestidos por película, nas dosagens de 50 mg, 100 mg e 150 mg, e em concentrado para solução oral, com uma dosagem de 20 mg/ml (80–82).

O tratamento com sertralina deve ser iniciado com uma dose de 50 mg por dia. Caso os doentes não respondam à dose de 50 mg poderão beneficiar de um aumento de dose. As alterações na dose devem ser efetuadas em incrementos de 50 mg, com

intervalos, de pelo menos, uma semana, não ultrapassando a dose máxima de 200 mg por dia (70,81).

### **9.1.3. Paroxetina**

A paroxetina é primeiramente utilizada para o tratamento da depressão *major*, da ansiedade e ataques de pânico, da fobia social e da POC (71).

Este fármaco tem propriedades inibitórias fracas sobre o NAT, o que acaba por contribuir para a sua eficácia na depressão, particularmente, em doses mais elevadas. A paroxetina inibe a enzima óxido nítrico sintetase, o que pode, teoricamente, contribuir para a disfunção sexual, em especial nos homens. Este ISRS tende a ser mais tranquilizante, e até mesmo, sedativo no início do tratamento, em comparação com a sertralina e a fluoxetina (72).

Assume-se que este fármaco, tenha uma ação anticolinérgica, devido à ligação aos recetores muscarínicos de acetilcolina. Apesar do seu principal mecanismo de ação esteja relacionado com a inibição dos recetores de serotonina, a paroxetina também interage de forma não específica com recetores muscarínicos, bloqueando a atividade colinérgica nalgumas regiões do cérebro (54).

As suas características encontram-se referidas no quadro 9.3.

*Quadro 9.3 - Propriedades características da paroxetina.* Adaptado de (70,71,78).

Paroxetina	
Efeitos indesejáveis	Náuseas, diarreia, indigestão, perda de libido, atraso na ejaculação, anorgasmia, inquietação, tonturas, fraqueza, distúrbios de sono.
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inibidor das enzimas do citocromo P450, como o CYP<sub>2D6</sub>.</li><li>• Inibidor (em baixas doses) do CYP<sub>3A4</sub>.</li><li>• Tempo de semivida <math>\cong</math> 24h.</li></ul>
Interações mais importantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risco de toxicidade com administração de antipsicóticos e benzodiazepinas, por aumento das concentrações plasmáticas.</li><li>• Síndrome serotoninérgica fatal com administração de antidepressivos tricíclicos e fármacos inibidores da MAO.</li></ul> <p>Antes de se iniciar o tratamento com o fármaco inibidor da MAO, deve-se aguardar, pelo menos, 14 dias após a interrupção da terapêutica com paroxetina.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fármacos inibidores da HMG CoA redutase (ex: sinvastatina), por risco de aumento da concentração de colesterol.</li><li>• Evitar a administração com outros antidepressivos envolvidos com as enzimas do citocromo P450.</li><li>• Especial precaução com doentes com risco de convulsões, com doentes bipolares e com crianças.</li></ul>

A nível nacional, este fármaco encontra-se comercializado na forma de solução oral com dosagem de 10 mg/ml e comprimidos com dosagem de 20 mg (83,84).

No caso da doença depressiva, é recomendado iniciar o tratamento com uma dosagem de 20 mg por dia, e esperar 3 a 4 semanas para observação da resposta terapêutica. A dose poderá ser aumentada gradualmente em 10 mg por dia até ao máximo de 50 mg por dia, de acordo com a necessidade do doente. O tratamento deve ser mantido por um período mínimo de 6 meses, para assegurar o desaparecimento completo da sintomatologia (70,84).

#### 9.1.4. Fluvoxamina

A fluvoxamina foi um dos primeiros fármacos ISRS a ser lançado mundialmente para o tratamento da depressão, porém, nunca obteve aprovação nos EUA. Portanto, de certa forma, este fármaco é sobretudo utilizado no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo e da ansiedade (72).

Este fármaco pode também ser utilizado para o tratamento de transtornos de pânico e de stress pós-traumático. É também utilizado no tratamento de pacientes com doença depressiva e perturbação do uso de álcool (85).

À semelhança da sertralina, a fluvoxamina tem uma propriedade de ligação os recetores  $\sigma_1$ . No entanto, a fluvoxamina tem uma ação mais potente que a sertralina. A função fisiológica dos recetores  $\sigma_1$  continua a ser estudada, mas acredita-se na hipótese de estar relacionado com a ansiedade e a psicose. Vários estudos recentes sugerem que este fármaco possa atuar como agonista nos recetores  $\sigma_1$  e que esta propriedade contribua como uma ação farmacológica adicional. Assim sendo, ajuda a explicar as propriedades ansiolíticas deste fármaco (56).

A fluvoxamina tem também demonstrado atividade terapêutica em depressão com sintomatologia psicótica, nas quais, pode ter vantagens sobre outros ISRS, à semelhança da sertralina (72).

As suas características encontram-se referidas no quadro 9.4.

*Quadro 9.4 - Propriedades características da fluvoxamina. Adaptado de (70,71).*

Fluvoxamina	
<b>Efeitos indesejáveis</b>	Náuseas, diarreia, insónias, enxaquecas, tonturas, ansiedade, disfunção sexual.
<b>Farmacocinética</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibidor das enzimas do citocromo P450, como o CYP2D6, CYP2C9 e do CYP3A4</li> <li>• Tempo de semivida <math>\cong</math> 17-22h.</li> </ul>
<b>Interações mais importantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risco de toxicidade com administração de antipsicóticos, benzodiazepinas e varfarina, por aumento das concentrações plasmáticas.</li> <li>• Síndrome serotoninérgica fatal com administração de antidepressivos tricíclicos e fármacos inibidores da MAO.</li> </ul> <p>Antes de se iniciar o tratamento com o fármaco inibidor da MAO, deve-se aguardar, pelo menos, 14 dias após a interrupção da terapêutica com fluvoxamina.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inibidores da HMG CoA redutase (ex: sinvastatina), por risco de aumento da concentração de colesterol.</li> <li>• Evitar a administração com outros fármacos envolvidos com as enzimas do citocromo P450.</li> </ul>

Em termos de efeitos sexuais, a fluvoxamina causa menos impacto comparativamente a os outros ISRS. Embora mais de 70% dos pacientes tratados com sertralina, citalopram ou paroxetina apresentem efeitos colaterais sexuais, a fluvoxamina produz um dos graus mais baixos de disfunção sexual, dentro do grupo de ISRS (86).

Em Portugal, este fármaco está comercializado sobre a forma de comprimidos na dosagem de 50 mg e 100 mg (87,88).

Os doentes devem iniciar o tratamento com uma dose de 50 mg ou 100 mg, administrada em toma única à noite. Após 3 a 4 semanas, a dose deve ser revista e ajustada, se necessário. Se após algumas semanas com a dose recomendada, se verificar

que a resposta é insuficiente, alguns doentes podem beneficiar de um aumento gradual da dose até um máximo de 300 mg por dia (70,87,88).

### **9.1.5. Citalopram**

O citalopram possui dois enantiómeros, R e S. A mistura destes dois enantiómeros é conhecida como citalopram racémico, e apresenta propriedades anti-histamínicas leves que residem no enantiómero R. Em geral, este ISRS é dos mais bem tolerados, sendo o mais indicado no tratamento da depressão em idosos (72).

Este fármaco é primeiramente utilizado para o tratamento de distúrbios de ansiedade, como ataques de pânico e fobia social (71,89).

Este ISRS, para além, de atuar diretamente sobre os recetores de serotonina, estudos comprovam que o citalopram é antagonista dos recetores H1 da histamina (70).

Algumas evidências farmacológicas sugerem que o enantiómero R pode ser farmacologicamente ativo no SERT, interferindo na capacidade do enantiómero S atuar no mesmo alvo. Este facto pode conduzir à redução da inibição do SERT, da serotonina sináptica e das ações terapêuticas finais, particularmente em doses baixas.

À medida que a dose aumenta, este fármaco começa a inibir o NAT. Esta dupla ação contribui para uma melhor eficácia no tratamento da depressão e da ansiedade, pois a NA desempenha um papel crucial na moderação de humor e excitação.

Já em doses bastante elevadas, a venlafaxina consegue também inibir o DAT, apesar de ser em menor escala, em comparação com a ação sobre a 5-HT e a NA.

As suas características encontram-se referidas no quadro 9.5.

*Quadro 9.5 - Propriedades características do citalopram.* Adaptado de (70,71,90).

Citalopram	
Efeitos indesejáveis	Náuseas, diarreia, insónias, disfunção sexual.
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fraco inibidor das enzimas do citocromo P450.</li> <li>• Tempo de semivida <math>\cong</math> 33h (metabolito pouco ativo).</li> </ul>
Interações mais importantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risco de toxicidade com administração de antipsicóticos, benzodiazepinas e varfarina, por aumento das concentrações plasmáticas.</li> <li>• Síndrome serotoninérgica fatal com administração de antidepressivos tricíclicos e fármacos inibidores da MAO.</li> </ul> <p>Antes de se iniciar o tratamento com o fármaco inibidor da MAO, deve-se aguardar, pelo menos, 14 dias após a interrupção da terapêutica com citalopram.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inibidores da HMG CoA redutase (ex: sinvastatina), por risco de aumento da concentração de colesterol.</li> <li>• Risco acrescido de sintomas psicóticos, quando combinado com cetamina, na DRT.</li> <li>• Especial precaução com doentes com risco de convulsões, com doentes bipolares e com crianças.</li> </ul>

Em Portugal, este fármaco encontra-se comercializado sobre a forma de comprimidos nas dosagens de 10 mg, 20 mg e 40 mg (91).

O citalopram deve ser administrado com uma dose inicial de 20 mg por dia. Dependendo da resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada até um máximo de 40 mg por dia. O período mínimo de tratamento é de, pelo menos, 6 meses (70,91).

### 9.1.6. Escitalopram

O fármaco escitalopram é constituído apenas pelo enantiómero S ativo puro, resultado da remoção do enantiómero R do citalopram para melhorar as propriedades farmacológicas. Desta maneira, o escitalopram não apresenta propriedades anti-histamínicas (72).

Este fármaco é comumente conhecido no tratamento da depressão *major* e nos distúrbios de ansiedade. Pode também ser utilizado no tratamento da POC e do PSPT (70).

O escitalopram apresenta o mesmo mecanismo de ação que outro fármaco ISRS, através da inibição do SERT, que acaba por dessensibilizar os recetores de serotonina (70).

Em comparação com o citalopram, este fármaco, em menor dose, apresenta eficácia mais previsível devido à remoção do enantiómero R. Por isso, o escitalopram é o ISRS, cujas ações farmacológicas são quase todas explicadas, mais provavelmente, pela inibição pura do SERT. Além do mais, é considerado o fármaco mais bem tolerado dentro dos ISRS, com menor taxa de interações medicamentosas mediadas pelo CYP (72).

As suas características encontram-se no quadro 9.6.

*Quadro 9.6 - Propriedades características do escitalopram.* Adaptado de (70,71,90).

Escitalopram	
Efeitos indesejáveis	Náuseas, diarreia, insónias, disfunção sexual, fadiga, enxaquecas.
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fraco inibidor das enzimas do citocromo P450.</li> <li>• Tempo de semivida <math>\cong</math> 27-32h (metabolito pouco ativo).</li> </ul>
Interações mais importantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risco de toxicidade com administração de antipsicóticos, benzodiazepinas e varfarina, por aumento das concentrações plasmáticas.</li> <li>• Síndrome serotoninérgica fatal com administração de antidepressivos tricíclicos e fármacos inibidores da MAO.</li> </ul> <p>Antes de se iniciar o tratamento com o fármaco inibidor da MAO, deve-se aguardar, pelo menos, 14 dias após a interrupção da terapêutica com escitalopram.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inibidores da HMG CoA redutase (ex: sinvastatina), por risco de aumento da concentração de colesterol.</li> <li>• Risco acrescido de sintomas psicóticos, quando combinado com cetamina, na DRT.</li> <li>• Especial precaução com doentes com risco de convulsões, com doentes bipolares e com crianças.</li> </ul>

Em Portugal, este fármaco encontra-se comercializado sobre a forma de comprimidos com dosagem de 10 mg e 20 mg, e em forma de solução oral, com dosagem de 20 mg/ml (92,93).

A dose habitual é de 10 mg uma vez por dia. Dependendo da resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada para 20 mg por dia. É necessário um período de tratamento de, pelo menos, 6 meses (70,92).

## 9.2. Inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina

Os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN) combinam a inibição substancial do SERT produzida pelos ISRS com vários graus de inibição do transportador de noradrenalina. Teoricamente, acredita-se haver alguma vantagem terapêutica na adição do inibidor de NAT ao inibidor de SERT, visto que um mecanismo contribui para a eficácia do outro ao ampliar o alcance destes antidepressivos nos sistemas de neurotransmissão monoaminérgica em mais regiões cerebrais (54).

Os IRSN foram considerados eficazes no tratamento da depressão e das perturbações de ansiedade. Estudos confirmam que existe uma relação dose-resposta, indicando que doses mais elevadas destes fármacos podem levar a uma melhoria dos sintomas (94).

Embora estes fármacos sejam denominados agentes de “dupla ação” sobre a serotonina e a noradrenalina, os IRSN exercem, de facto, uma terceira ação sobre a dopamina no córtex pré-frontal. Contudo, não são considerados fármacos de “tripla ação” porque não inibem o transportador de DA. Este terceiro mecanismo de reforço da dopamina numa importante área do cérebro, deve constituir outra vantagem teórica de eficácia farmacológica dos IRSN, no tratamento da depressão *major* (72).

Os fármacos IRSN mais comuns são a venlafaxina, a desvenlafaxina, a duloxetina e o milnacripano.

### 9.2.1. Venlafaxina

A venlafaxina é utilizada como fármaco IRSN de primeira linha no tratamento da depressão e ansiedade, devido à sua eficácia e como resultado de resposta inadequada após terapêutica com fármacos ISRS. Geralmente é também indicado para o tratamento da ansiedade social, da ansiedade generalizada, distúrbios de pânico e PSPT (95).

De acordo com a dose administrada, a venlafaxina apresenta diferentes graus de inibição da recaptção de 5-HT em comparação com a recaptção de NA. Este fármaco parece ter, teoricamente, maior eficácia antidepressiva com o aumento da dose, devido ao recrutamento de uma inibição cada vez maior do NAT (72).

Portanto, em baixas doses, a venlafaxina primeiramente inibe o SERT, que acaba por contribuir para o aumento da concentração de serotonina na fenda sináptica. Neste aspeto, este mecanismo de ação é semelhante aos fármacos ISRS (94).

À medida que a dose aumenta, este fármaco começa a inibir o NAT. Esta dupla ação contribui para uma melhor eficácia no tratamento da depressão e da ansiedade, contudo o efeito noradrenérgico é frequentemente mal tolerado ou indesejado (96).

Já em doses bastante elevadas, a venlafaxina consegue também inibir o DAT, apesar de ser em menor escala, em comparação com a ação sobre a 5-HT e a NA (96).

As suas características encontram-se referidas no quadro 9.7.

*Quadro 9.7 - Propriedades características da venlafaxina. Adaptado de (70,71).*

Venlafaxina	
Efeitos indesejáveis	Enxaquecas, nervosismo, insónias, sedação, náuseas, diarreia, disfunção sexual, astenia e sudorese. Em doses mais elevadas, pode provocar aumento da pressão sanguínea e arritmias.
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fraco inibidor das enzimas do citocromo P450, como CYP<sub>2D6</sub> e o CYP<sub>3A4</sub>.</li><li>• Tempo de semivida <math>\cong</math> 5h (metabolito ativo <math>\cong</math> 11h).</li></ul>
Interações mais importantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risco de toxicidade com administração de antipsicóticos, benzodiazepinas e varfarina, por aumento das concentrações plasmáticas.</li><li>• Síndrome serotoninérgica fatal com administração de antidepressivos tricíclicos e fármacos inibidores da MAO.</li></ul> Antes de se iniciar o tratamento com o fármaco inibidor da MAO, deve-se aguardar, pelo menos, 14 dias após a interrupção da terapêutica com venlafaxina. <ul style="list-style-type: none"><li>• Interferência com as ações analgésicas da codeína.</li></ul>

Em Portugal, este fármaco é comercializado na forma de comprimidos e cápsulas de libertação prolongada nas dosagens de 37,5 mg, 75 mg, 150 mg e 225 mg (97,98).

Em episódios de depressão, a dose inicial recomendada de venlafaxina é de 75 mg uma vez por dia. Os doentes que não respondam a esta dose inicial, poderão beneficiar de aumentos da dose até um máximo de 375 mg por dia. Os aumentos da dose podem ser efetuados com intervalos de 2 semanas ou mais. Os doentes devem receber tratamento durante um período suficiente, geralmente, durante vários meses (70,97).

A falta de resposta a baixas doses requer um aumento para o doente conseguir beneficiar da eficácia do mecanismo duplo do fármaco IRSN (70).

### **9.2.2. Desvenlafaxina**

A venlafaxina é um substrato da CYP2D6 que a converte no metabolito ativo, a desvenlafaxina. A desvenlafaxina inibe mais o NAT do que o SERT, em comparação com a venlafaxina. Normalmente, após a administração de venlafaxina, os níveis plasmáticos do fármaco correspondem a cerca de metade dos níveis da desvenlafaxina (70).

Este fármaco é amplamente utilizado para o tratamento da depressão *major* e de distúrbios de ansiedade, como fobia social e ansiedade generalizada, e distúrbios de pânico (99).

A desvenlafaxina apresenta o mesmo mecanismo de ação que a venlafaxina e, por isso, é considerado um fármaco IRSN. A única diferença que se verifica, é que quando administrado, já se encontra no seu estado ativo.

Alguns estudos *in vitro* demonstraram que a desvenlafaxina é dez vezes mais seletiva para a serotonina do que para a noradrenalina, tornando-a muito semelhante à duloxetine. Como nos outros IRSN, há um fraco efeito na dopamina e na sua recaptção (100).

As suas características encontram-se referidas no quadro 9.8.

*Quadro 9.8 - Propriedades características da desvenlafaxina.* Adaptado de (70,100,101).

Desvenlafaxina	
Efeitos indesejáveis	Náuseas, insónias, sonolência, boca seca, inquietação, anorexia e disfunção sexual.
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nenhuma ação sob as enzimas do citocromo P450.</li><li>• Tempo de semivida <math>\cong</math> 11h.</li></ul>
Interações mais importantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risco de toxicidade com administração de antipsicóticos, benzodiazepinas e varfarina, por aumento das concentrações plasmáticas.</li><li>• Síndrome serotoninérgica fatal com administração de antidepressivos tricíclicos e fármacos inibidores da MAO.</li></ul> Antes de se iniciar o tratamento com o fármaco inibidor da MAO, deve-se aguardar, pelo menos, 14 dias após a interrupção da terapêutica com desvenlafaxina. <ul style="list-style-type: none"><li>• Interferência com as ações analgésicas da codeína.</li><li>• Especial precaução com doentes com risco de convulsões, com doentes bipolares e com crianças.</li></ul>

Alguns estudos relativos à a desvenlafaxina revelaram a sua eficácia na redução dos sintomas vasomotores em mulheres na perimenopausa, independentemente de estarem ou não depressivas. Muitas mulheres na perimenopausa experienciam ondas de calor, sudorese noturna, insónia e, até mesmo, depressão, porém não se comprometem com a terapia de reposição estrogénica. A desvenlafaxina parece ter eficácia na redução dos sintomas vasomotores nestas mulheres e pode proporcionar uma alternativa terapêutica (70,102).

Em Portugal, a desvenlafaxina encontra-se comercializada sobre a forma de comprimidos de libertação prolongada, nas dosagens de 50 mg e 100 mg (98).

Inicialmente, recomenda-se a administração de uma dose de 50 mg uma vez por dia, com ou sem alimentos. A dose só deve ser aumentada após avaliação clínica e não deve exceder os 200 mg por dia. O tratamento farmacológico com desvenlafaxina deve ser contínuo durante vários meses ou mais (98).

### 9.2.3. Duloxetina

A duloxetina é um fármaco que pertence aos IRSN, cuja ação farmacológica se caracteriza pela inibição ligeiramente mais potente do SERT do que o NAT (72).

Este fármaco é normalmente prescrito para o tratamento da depressão major e da neuropatia diabética periférica dolorosa. Pode também ser utilizado para o tratamento da incontinência urinária, da dor neuropática, de fibromialgias e de distúrbios de ansiedade (70).

A dor somática costumava ser considerada diferente da dor psíquica na depressão, devido a alguma falha física, e não propriamente algo relacionado com as emoções. Os estudos realizados com a duloxetina reconhecem utilidade deste fármaco no tratamento de queixas álgicas, associadas ou não a depressão (72).

Como os outros fármacos IRSN, a duloxetina inibe o SERT e o NAT no sistema nervoso central (103).

A duloxetina inibe os transportadores de 5-HT e NA, aumentando assim a concentração destes neurotransmissores e promovendo a persistência das suas ações. O 5-HT exerce a sua ação através da ligação a uma variedade de recetores, incluindo o recetor 5-HT<sub>2A</sub> que tem sido implicado na modulação da dor neuropática ou inflamatória (104).

As suas propriedades no alívio da dor são atribuídas à sua ação nas vias inibitórias da dor. A perceção da dor não envolve apenas a transmissão de sinais dolorosos do local de lesão para o cérebro (vias ascendentes), mas também a regulação desses sinais pelo cérebro (vias descendentes). As vias descendentes de modulação da dor originam-se no tronco cerebral e descem pela espinal medula (70).

Posto isto, a duloxetina promove a inibição noradrenérgica descendente do sistema nervoso central que, por sua vez, envolve os recetores adrenérgicos  $\alpha_{2A}$  e recetores opióides  $\mu$  e  $\delta$ . Existe também um componente periférico que envolve a noradrenalina de terminações nervosas simpáticas e adrenoreceptores  $\beta_2$  (81). A ativação destes recetores reduz a libertação de substâncias que promovem a dor, como o glutamato e a substância P, diminuindo assim a transmissão do sinal doloroso (106)

## Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

As suas características encontram-se referidas no quadro 9.9.

*Quadro 9.9 - Propriedades características da duloxetina.* Adaptado de (70,71).

Duloxetina	
Efeitos indesejáveis	Náuseas, diarreia, perda de apetite, insónias, sedação, disfunção sexual, transpiração, obstipação e aumento da pressão sanguínea, incluindo crises hipertensivas.
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inibidor das enzimas do citocromo P450, como CYP1A2 e o CYP2D6.</li><li>• Tempo de semivida <math>\cong</math> 12h (metabolitos inativos).</li></ul>
Interações mais importantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risco de toxicidade com administração de antipsicóticos, benzodiazepinas e varfarina, por aumento das concentrações plasmáticas.</li><li>• Síndrome serotoninérgica fatal com administração de antidepressivos tricíclicos e fármacos inibidores da MAO.</li></ul> <p>Antes de se iniciar o tratamento com o fármaco inibidor da MAO, deve-se aguardar, pelo menos, 14 dias após a interrupção da terapêutica com duloxetina.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Evitar a administração com outros fármacos envolvidos com as enzimas do citocromo P450.</li><li>• Especial precaução com doentes com risco de convulsões, com doentes bipolares e com crianças.</li></ul>

A comercialização da duloxetina, em Portugal, encontra-se na forma de cápsulas gastroresistentes nas dosagens de 30 mg, 60 mg, 90 mg e 120 mg (70,107).

Em casos de depressão major, a posologia inicial e de manutenção recomendada é 60 mg uma vez por dia, com ou sem alimentos. Em caso de falha na resposta terapêutica do doente, a dose pode ser aumentada, até ao máximo de 120 mg por dia. O tratamento deve ser contínuo durante vários meses, de modo a evitar a recaída (70,108).

#### **9.2.4. Milnaciprano**

A milnaciprano foi o primeiro IRSN comercializado no Japão e em muitos países da Europa, como em França, onde é atualmente vendido como antidepressivo. Já nos EUA, este fármaco não está aprovado para a depressão, mas sim para a fibromialgia. Ao contrário da Europa, que não se encontra aprovado sem ser para o tratamento da depressão (72).

Este fármaco costuma ser prescrito para o tratamento da depressão major, de fibromialgias e dor crónica e neuropática (70).

A maioria dos IRSN são inibidores mais potentes do SERT, mas no caso do milnaciprano, trata-se de um inibidor mais potente do NAT do que o SERT. Como as ações noradrenérgicas podem ser igualmente ou mais importantes para o tratamento dos sintomas relacionados com dor, em comparação com as ações serotoninérgicas, a inibição consistente do NAT, pela milnaciprano, sugere que este fármaco seja útil em situações como dor crónica (70).

As suas características encontram-se referidas no quadro 9.10.

*Quadro 9.10 - Propriedades características da milniciprano. Adaptado de (70,71,109).*

Milniciprano	
Efeitos indesejáveis	Bem tolerado; fadiga, falta de energia, falta de interesse, náuseas, diarreia, disfunção sexual, sudorese, boca seca, obstipação, complicações urinárias e palpitações.
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nenhuma ação sob as enzimas do citocromo P450.</li><li>• Tempo de semivida <math>\cong</math> 8h (metabolitos inativos).</li></ul>
Interações mais importantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risco de toxicidade com administração de antipsicóticos, benzodiazepinas e varfarina, por aumento das concentrações plasmáticas.</li><li>• Síndrome serotoninérgica fatal com administração de antidepressivos tricíclicos e fármacos inibidores da MAO.</li></ul> <p>Antes de se iniciar o tratamento com o fármaco inibidor da MAO, deve-se aguardar, pelo menos, 14 dias após a interrupção da terapêutica com milniciprano.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Especial precaução com doentes com risco de convulsões, com doentes bipolares e com crianças.</li></ul>

Para pacientes com hesitação urinária, em geral decorrente, teoricamente, de ações pró-noradrenérgicas substanciais nos recetores  $\alpha_1$  vesicais, a administração de um antagonista  $\alpha_1$  pode reduzir estes sintomas (70).

Em Portugal, este fármaco não se encontra comercializado (72,110).

Contudo, a milniciprano deve ser administrada duas vezes ao dia, em virtude da sua semivida curta (72).

### **9.3. Antidepressivos atípicos**

#### **9.3.1. Inibidores da recaptção de noradrenalina e de dopamina**

Os inibidores da recaptção de noradrenalina e de dopamina são uma classe de medicamentos que bloqueiam a recaptção desses neurotransmissores nos neurónios, através da inibição dos seus transportadores. Desta forma, há um aumento da quantidade

disponível de NA e DA na fenda sináptica, o que potencializa os seus efeitos no cérebro. Estes fármacos são maioritariamente utilizados no tratamento da depressão *major* e, em alguns casos, no tratamento de transtornos de défice de atenção e hiperatividade (111).

O bupropiom é o fármaco inibidor da recaptção de NA e de DA mais conhecido e largamente utilizado.

#### **9.3.1.1. Bupropiom**

O bupropiom é um fármaco aprovado para o tratamento da depressão *major* e no tratamento da cessação tabágica. Pode ainda ser utilizado para o tratamento da depressão bipolar, do défice de atenção, do distúrbio de hiperatividade e na disfunção sexual (70).

Este fármaco é vantajoso no tratamento da depressão, principalmente, em doentes que não respondam bem à terapêutica dos ISRS ou que sofram de efeitos sexuais secundários provocados pelos mesmos. De certa maneira, a sua ação dopaminérgica pode ser benéfica para doentes com sintomas de fadiga e de anedonia (111).

O bupropiom é metabolizado em vários metabolitos ativos, alguns dos quais não são apenas inibidores do NAT e inibidores do DAT, como também se concentram no cérebro. Assim, o bupropiom é um fármaco ativo e, ao mesmo tempo, um precursor de outros fármacos ativos (72).

É necessário ter precaução com a “ocupação excessiva do DAT”. Quando 50% ou mais dos DAT são ocupados rapidamente e por um breve período, isso pode levar a manifestações clínicas indesejadas, como euforia. De facto, um elevado grau de rapidez de ocupação do DAT e de curta duração constitui a característica farmacológica dos estimulantes passíveis de uso abusivo, como a cocaína. Contudo, quando 50% ou mais do DAT são ocupados mais lentamente e de modo mais duradouro, com o uso de formulações de libertação prolongada, os estimulantes são menos passíveis de uso abusivo e mais úteis para o tratamento do transtorno de défice de atenção e hiperatividade (72).

Conclui-se, então, que o bupropiom é benéfico no tratamento dos sintomas da “síndrome de deficiência de dopamina” e da “redução do afeto positivo” (72).

As suas características encontram-se referidas no quadro 9.11.

*Quadro 9.11 - Propriedades características do bupropiom. Adaptado de (70,71,111).*

Bupropiom	
Efeitos indesejáveis	Boca seca, obstipação, náuseas, perda de peso, anorexia, insónias, enxaquecas, sudorese, hipertensão.
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibidor das enzimas do citocromo P450, como o CYP2B<sub>6</sub> e CYP2D<sub>6</sub>.</li> <li>• Tempo de semivida <math>\cong</math> 10-14h (metabolitos ativos <math>\cong</math> 20–27h).</li> </ul>
Interações mais importantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risco de toxicidade com administração de antipsicóticos, benzodiazepinas e varfarina, por aumento das concentrações plasmáticas.</li> <li>• Síndrome serotoninérgica fatal com administração de antidepressivos tricíclicos e fármacos inibidores da MAO.</li> </ul> <p>Antes de se iniciar o tratamento com o fármaco inibidor da MAO, deve-se aguardar, pelo menos, 14 dias após a interrupção da terapêutica com bupropiom.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar a administração com outros fármacos envolvidos com as enzimas do citocromo P450.</li> <li>• Contraindicado em doentes com historial de convulsões, em doentes que administrem levodopa ou amantadina, em doentes com insónia severa, em doentes com distúrbio bipolar e em crianças.</li> </ul>

Em Portugal, este fármaco encontra-se comercializado sobre a forma de comprimidos de libertação modificada, nas dosagens de 150 mg e 300 mg. É ainda possível, o acesso do medicamento em associação com naltrexona, na dosagem de 90 mg + 8 mg, respetivamente, para o tratamento da obesidade (112,113).

A dose inicial recomendada é de 150 mg uma vez por dia. No caso de não haver resposta terapêutica positiva do doente, a dose poderá ser aumentada para 300 mg uma vez por dia. Os doentes com depressão deverão ser tratados durante um período mínimo de 6 meses, após o desaparecimento da sintomatologia (70,112).

### **9.3.2. Antagonista de alfa-2**

O antagonismo de  $\alpha_2$  é outra maneira de aumentar a libertação de monoaminas e exercer a ação antidepressiva. A noradrenalina desativa a sua própria libertação através da ligação com autorreceptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos nos neurónios noradrenérgicos. Portanto, a administração de um antagonista  $\alpha_2$  impossibilita a noradrenalina de desativar a sua própria libertação (72).

#### **9.3.2.1. Mirtazapina**

O antagonismo de  $\alpha_2$  é outra maneira de aumentar a libertação de monoaminas e exercer a ação antidepressiva. A noradrenalina desativa a sua própria libertação através da ligação com autorreceptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos nos neurónios noradrenérgicos. Portanto, a administração de um antagonista  $\alpha_2$  impossibilita a noradrenalina de desativar a sua própria libertação (72).

As suas características encontram-se referidas no quadro 9.12.

*Quadro 9.12 - Propriedades características da mirtazapina.* Adaptado de (70,71,114,115).

Mirtazapina	
Efeitos indesejáveis	Bem tolerado; perturbações no sono, ganho de peso e aumento do apetite, associadas à afinidade do fármaco para os recetores H <sub>1</sub> . Boca seca, obstipação, sedação, fraqueza, confusão mental, alterações na função urinária, hipotensão.
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibidor das enzimas do citocromo P450, como CYP<sub>1A2</sub>, CYP<sub>2D6</sub> e CYP<sub>3A4</sub>.</li> <li>• Tempo de semivida <math>\cong</math> 20-40h (metabolitos ativos <math>\cong</math> 25h).</li> </ul>
Interações mais importantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risco de toxicidade com administração de antipsicóticos, benzodiazepinas e varfarina, por aumento das concentrações plasmáticas.</li> <li>• Síndrome serotoninérgica fatal com administração de antidepressivos tricíclicos e fármacos inibidores da MAO.</li> </ul> <p>Antes de se iniciar o tratamento com o fármaco inibidor da MAO, deve-se aguardar, pelo menos, 14 dias após a interrupção da terapêutica com mirtazapina.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risco de sedação quando administrado com álcool.</li> <li>• Especial precaução com doentes com risco de convulsões, com doentes bipolares e com crianças.</li> </ul>

A mirtazapina é comercializada, em Portugal, na forma de comprimidos orodispersíveis e comprimidos revestidos por película, nas dosagens de 15 mg, 30 mg e 45 mg (116).

A divisão de um comprimido de 15 mg, com administração de 7,5 mg por dia, pode resultar um efeito sedativo (70). No entanto, no tratamento da depressão *major*, a dose recomendada é de 15 mg ou 30 mg por dia. Após 2 a 4 semanas de tratamento, deve-se avaliar o doente e a sua resposta à terapêutica com mirtazapina, podendo ser aumentada para uma dose máxima de 45 mg por dia. Os doentes com depressão deverão ser tratados por um período suficiente de, pelo menos, 6 meses para garantir a ausência de sintomas (116).

### **9.3.3. Antagonistas da recaptação de serotonina**

Como o próprio nome indica, estes fármacos são responsáveis pelo bloqueio dos recetores serotoninérgicos, mais especificamente os recetores de 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub> (72).

Estes fármacos são comumente utilizados pela sua habilidade no controlo de sintomas de insónia e ansiedade que vêm muitas vezes associados à doença depressiva. Contudo, poderão estar contraindicados pelos seus efeitos adversos, como sedação excessiva e disfunção sexual. Estes fármacos continuam em constante atualização e constituem numa área de grande interesse em farmacologia (117).

Neste grupo, encontram-se a trazodona e a nefazodona.

#### **9.3.3.1. Trazodona**

A trazodona é especialmente utilizada no tratamento da depressão e de insónias, devido às suas propriedades sedativas. Este fármaco atua como um antagonista de serotonina e um inibidor de recaptação, contribuindo assim para os seus efeitos antidepressivos (117).

Este fármaco é dose-dependente e atua apenas nos seus locais de ligação de maior afinidade em baixas doses, mas tem ações farmacológicas adicionais em doses mais elevadas. São necessárias doses entre 150 mg e 600 mg para saturar os transportadores de serotonina e atingir atividade antidepressiva. Desta forma, a trazodona torna-se num agente multifuncional que inibe o SERT e antagoniza os recetores de 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>. Com doses entre 25 mg e 150 mg, a trazodona não atinge a atividade antidepressiva, mas possui atividade hipnótica através do antagonismo dos recetores 5-HT, H<sub>1</sub> e  $\alpha_1$  (118).

As suas características encontram-se referidas no quadro 9.13.

*Quadro 9.13 - Propriedades características da trazodona.* Adaptado de (70,71,118,119).

Trazodona	
Efeitos indesejáveis	Sonolência, enxaquecas, fraqueza, xerostomia. Outros sintomas: náuseas, vômitos, obstipação, hipotensão, bradicardia.
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inibidor das enzimas do citocromo P450, como o CYP<sub>3A4</sub>.</li><li>• Tempo de semivida <math>\cong</math> 4h (metabolito ativo <math>\cong</math> 4-9h).</li></ul>
Interações mais importantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risco de toxicidade com administração de antipsicóticos, benzodiazepinas e varfarina, por aumento das concentrações plasmáticas.</li><li>• Síndrome serotoninérgica fatal com administração de antidepressivos tricíclicos e fármacos inibidores da MAO.</li></ul> Antes de se iniciar o tratamento com o fármaco inibidor da MAO, deve-se aguardar, pelo menos, 14 dias após a interrupção da terapêutica com trazodona. <ul style="list-style-type: none"><li>• Risco de sedação com administração de álcool, outros antidepressivos, digoxina e fenitoína.</li><li>• Especial precaução com doentes com risco de convulsões, com doentes bipolares e com crianças.</li></ul>

A nível nacional, a trazodona encontra-se comercializada na forma de comprimidos revestidos nas dosagens de 100 mg e 150 mg, e sobre na forma de comprimidos de libertação prolongada nas dosagens de 150 mg e 300 mg (120,121).

O tratamento deverá ser iniciado com uma dose de 100 mg ou 150 mg por dia, em doses parciais após as refeições. A toma mais importante deve ser administrada à noite para facilitar a reposição do sono. Se necessário, pode-se aumentar a dose até 600 mg por dia (70,121).

### **9.3.3.2. Nefazodona**

Apesar deste fármaco ser bastante semelhante à trazodona, e se caracterizarem ambos como antagonistas da recaptção de serotonina, existem certas diferenças nos perfis farmacológicos, na eficácia e na segurança.

A nefazodona é um fármaco antidepressivo que é usado no tratamento da depressão, comportamento agressivo e transtorno de pânico. A terapêutica associada a este fármaco tem sido associada a vários casos de lesão hepática aguda, devido ao aumento dos níveis séricos das aminotransferases (122).

Este fármaco apresenta o mesmo mecanismo de ação que a trazodona, sendo que a nefazodona tem maior afinidade pelos recetores 5-HT<sub>2C</sub> e pelo NAT, contribuindo assim para minimizar os sintomas de ansiedade e insónias (72).

As suas características estão representadas na figura 9.14.

*Quadro 9.14 - Propriedades características da nefazodona.* Adaptado de (70,123).

Nefazodona	
Efeitos indesejáveis	Náuseas, boca seca, obstipação, enxaquecas, tonturas, agitação, confusão, astenia, aumento da produção de tosse.
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inibidor das enzimas do citocromo P450, como o CYP<sub>3A4</sub>.</li><li>• Tempo de semivida <math>\cong</math> 2-4h (metabolitos ativos com tempo de semivida mais prolongado).</li></ul>
Interações mais importantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risco de toxicidade com administração de antipsicóticos, benzodiazepinas, varfarina e tramadol, por aumento das concentrações plasmáticas.</li><li>• Síndrome serotoninérgica fatal com administração de antidepressivos tricíclicos e fármacos inibidores da MAO.</li></ul> <p>Antes de se iniciar o tratamento com o fármaco inibidor da MAO, deve-se aguardar, pelo menos, 14 dias após a interrupção da terapêutica com nefazodona.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Risco de hepatotoxicidade com administração de álcool.</li><li>• Especial precaução com doentes com risco de convulsões, com doentes bipolares e com crianças.</li></ul>

Atualmente, em Portugal, este fármaco não se encontra comercializado, e devido eventualmente ao efeito de hepatotoxicidade (70).

Contudo, em países autorizados, a nefazodona encontra-se disponível nas dosagens de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg e 250 mg, na forma de comprimidos. A dose inicial recomendada é de 100 mg duas vezes ao dia, podendo atingir até um máximo de 600 mg duas vezes ao dia (70).

#### **9.3.4. Inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina**

Embora alguns antidepressivos tricíclicos bloqueiem a recaptção de noradrenalina de forma mais potente que a recaptção de serotonina, eles não são seletivos, porque bloqueiam muitos outros recetores (72).

A inibição do NAT não eleva apenas os níveis de NA difusamente em todas as projeções neuronais NA, mas também os níveis de DA no córtex pré-frontal. Existe alguma dúvida quanto ao facto de a inibição seletiva do NAT ter um perfil clínico diferente daquele que se obtém quando a sua inibição ocorre simultaneamente com a inibição do SERT, como, por exemplo, no caso de administração de um IRSN. Uma possível diferença é que os inibidores do NAT que são seletivos, tendem a ser administrados em doses que permitam maior proporção de ocupação dos NAT, próxima da saturação, em comparação com a ocupação do NAT com a administração de um IRSN. Este maior grau de ocupação do NAT, pelos inibidores seletivos de NAT, pode ser necessário para uma melhor eficácia no tratamento da depressão (72).

O fármaco mais conhecido com estas características farmacológicas é a reboxetina.

### **9.3.4.1. Reboxetina**

O primeiro inibidor verdadeiramente seletivo da recaptação noradrenérgica comercializado na Europa e noutros países foi a reboxetina (72).

Este fármaco é comumente prescrito para o tratamento da depressão major, da distímia, um transtorno depressivo persistente, dos distúrbios de pânico, do défice de atenção e da doença hiperativa (70).

A sua principal ação farmacológica foca-se na inibição seletiva da recaptação de NA nos neurónios pré-sinápticos, o que gera um aumento da concentração do neurotransmissor na fenda sináptica e potencia a sua ação nos recetores pós-sinápticos. Ocorre, assim, uma melhoria dos sintomas depressivos, especialmente os relacionados com a fadiga e a falta de motivação. Apesar de ser seletivo na recaptação de NA, este fármaco tem uma ação mínima sobre a recaptação de 5-HT (70,72).

As suas características encontram-se referidas no quadro 9.15.

*Quadro 9.15 - Propriedades características da reboxetina.* Adaptado de (70,71,124).

Reboxetina	
Efeitos indesejáveis	Insónias, sudorese, confusão, boca seca, obstipação, náuseas, taquicardia, retenção urinária, enxaquecas, e mais raramente, disfunção sexual.
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inibidor das enzimas do citocromo P450, como o CYP<sub>3A4</sub> e o CYP<sub>2D6</sub>.</li><li>• Tempo de semivida <math>\cong</math> 13h (sem metabolito ativo).</li></ul>
Interações mais importantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risco de toxicidade com administração de antipsicóticos, benzodiazepinas, varfarina e tramadol, por aumento das concentrações plasmáticas.</li><li>• Síndrome serotoninérgica fatal com administração de antidepressivos tricíclicos e fármacos inibidores da MAO.</li></ul> <p>Antes de se iniciar o tratamento com o fármaco inibidor da MAO, deve-se aguardar, pelo menos, 14 dias após a interrupção da terapêutica com reboxetina.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Especial precaução com doentes com risco de convulsões, com doentes bipolares e com crianças.</li></ul>

Em Portugal, o fármaco encontra-se comercializado apenas na forma de comprimidos, na dosagem de 4 mg (125).

A dose terapêutica recomendada é de 4 mg duas vezes ao dia. A dose diária máxima é de 12 mg por dia (70,125).

### 9.3.5. Agomelatina

A depressão pode alterar os ritmos circadianos, causando uma irregularidade no ciclo do sono. As elevações na secreção do cortisol e as alterações no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal são fatores característicos da doença depressiva. Desta forma, pode-se assumir que a depressão se acompanha por alterações dos ritmos biológicos, nomeadamente do circadiano (72).

## Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

A agomelatina é um fármaco atípico que apresenta dois mecanismos gerais: agonista dos recetores de melatonina (MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub>) e agonista dos recetores de 5-HT<sub>2C</sub>. Esta combinação promove o aumento da libertação de dopamina e noradrenalina no córtex pré-frontal e a regulação dos ritmos circadianos (72).

O agonismo dos recetores de melatonina é particularmente relevante para o tratamento da depressão, devido aos distúrbios de sono. A melhoria do ciclo circadiano pode melhorar a qualidade do sono e reduzir os sintomas depressivos (126).

Ao antagonizar os recetores de serotonina, haverá uma maior libertação de DA e NA no córtex pré-frontal, sendo importante para a melhoria dos sintomas depressivos. Ao contrário de muitos antidepressivos que atuam no sistema serotoninérgico, este fármaco não provoca efeitos adversos como disfunção sexual e aumento de peso (127).

As suas características encontram-se referidas no quadro 9.16.

*Quadro 9.16 - Propriedades características da agomelatina.* Adaptado de (128,129).

Agomelatina	
Efeitos indesejáveis	Bem tolerado; Náuseas, cefaleias, tonturas, sonolência.
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inibidor das enzimas do citocromo P450, como o CYP<sub>1A2</sub>.</li><li>• Tempo de semivida <math>\cong</math> 1-2h.</li></ul>
Interações mais importantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Contraindicado com fulvoxamina e carbamazepina, por interferirem com a enzima CYP<sub>1A2</sub>.</li><li>• Não administrar com álcool devido ao risco de hepatotoxicidade, e com outros medicamentos, como o metotrexato por risco de elevação das enzimas hepáticas.</li></ul>

Em Portugal, a agomelatina encontra-se disponível na forma de comprimidos na dosagem de 25 mg (130).

A dose recomendada é 25 mg uma vez por dia, ao deitar. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 50 mg uma vez por dia (130).

#### 9.4. Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos (ADT) foram assim designados, em virtude da sua estrutura química, que contém três anéis (56).

Os ADT constituem uma classe de medicamentos usados para controlar e tratar o transtorno depressivo *major*. Estes fármacos atuam através da inibição da recaptação dos neurotransmissores de 5-HT e NA, contribuindo, assim, para a sua eficácia, através da melhoria dos sintomas como o humor, a atenção e a dor (131).

A principal limitação para o uso dos antidepressivos tricíclicos não se deve à sua eficácia, visto que são agentes efetivos, devido, na generalidade, às ações farmacológicas indesejáveis, ou seja, ao bloqueio dos recetores H<sub>1</sub> de histamina, dos recetores  $\alpha_1$  adrenérgicos e dos canais de sódio sensíveis à voltagem (72).

O bloqueio dos recetores H<sub>1</sub> de histamina causam sedação e podem provocar um aumento de peso. O bloqueio dos recetores muscarínicos M<sub>1</sub> provocam boca seca, visão turva, retenção urinária e obstipação l, e o bloqueio dos recetores  $\alpha_1$  adrenérgicos podem causar hipotensão ortostática e tonturas. Os ADT bloqueiam também os canais de sódio dependentes de voltagem no coração e no cérebro. Em sobredosagem, acredita-se que esta ação seja a causa de coma e convulsões resultante de ações no sistema nervoso central, bem como arritmias e paragens cardíacas (56). Por isso, os ADT são considerados fármacos de segunda opção no tratamento da depressão.

Com base em ensaios clínicos e evidência comprovada de eficácia e segurança, a FDA aprovou diferentes fármacos ADT que incluem a amitriptilina, a amoxapina, a doxepina, a desipramina, a nortriptilina, a protriptilina, a imipramina e a trimipramina. Relativamente à clomipramina, a sua aprovação advém da sua eficácia no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo em indivíduos com 10 ou mais anos (131).

Apesar destes fármacos pertencerem à mesma classe farmacoterapêutica, existem certas características específicas que os diferencia.

A **amitriptilina** é um dos ADT mais antigos e amplamente utilizados, devido à sua forte afinidade pelo SERT e NAT. Contudo, bloqueia de forma significativa os outros recetores, como por exemplo, os H<sub>1</sub> e os M<sub>1</sub>. Deste modo, é conhecido pelos seus efeitos

sedativos e anticolinérgicos que provocam sintomas como boca seca, visão turva e obstipação. Este fármaco é frequentemente utilizado no tratamento da dor neuropática e enxaquecas, além da depressão (132).

A **nortriptilina** é resultado do metabolismo da amitriptilina e é considerado menos sedativo e com menos efeitos anticolinérgicos. Apresenta maior afinidade pelo NAT do que pelo SERT, sendo assim útil, no tratamento de uma depressão com sintomas melancólicos, com mudança significativa do humor e estado de espírito (133).

A **imipramina** foi o primeiro fármaco ADT a ser desenvolvido, possuindo uma ação equilibrada na inibição da recaptação de NA e 5-HT. Apresenta um perfil de efeitos colaterais semelhante ao de amitriptilina, principalmente nos efeitos anticolinérgicos e sedativos. É bastante utilizado no tratamento da enurese noturna devido à sua capacidade de relaxar o músculo detrusor da bexiga (132).

A **clomipramina** é um fármaco eficaz no tratamento do POC, devido à sua forte inibição da recaptação de serotonina. É muitas vezes utilizado no tratamento da depressão resistente. Este fármaco pode contribuir para efeitos adversos como disfunção sexual e síndrome serotoninérgica, especialmente, quando administrado com outros fármacos com o mesmo mecanismo de ação (134).

A **desipramina** é considerada menos sedativa e tem menos efeitos anticolinérgicos comparativamente aos outros ADT, visto que possui uma ação predominantemente noradrenérgica, sendo assim útil no tratamento de depressões letárgicas (132).

A **doxepina** tem um forte efeito sedativo devido ao bloqueio dos recetores H1. Este fármaco é frequentemente utilizado em baixas doses como hipnótico para tratar insónias, e é bastante eficaz no tratamento da depressão acompanhada de sintomas de ansiedade e sintomas físicos (135).

Conclui-se que, em virtude dos seus efeitos colaterais e potencial risco fatal em sobredosagem, os ADT são substituídos por antidepressivos de nova geração, como os ISRS (72).

Atualmente em Portugal, os fármacos ADT que se encontram comercializados são a amitriptilina, na forma de comprimidos revestidos nas dosagens de 10 mg, 25 mg e 75 mg; a nortriptilina, também na forma de comprimidos revestidos na dosagem de 25 mg; a imipramina, na forma de comprimidos revestidos na dosagem de 10 mg, e a clomipramina na forma de comprimidos revestidos nas dosagens de 10 mg e 25 mg, na forma de comprimidos de libertação prolongada na dosagem de 75 mg, e na forma de solução injetável com dosagem de 25mg/2ml (136–139).

### **9.5. Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)**

Os inibidores da MAO foram os primeiros antidepressivos clinicamente efetivos a serem descobertos. Embora sejam conhecidos como antidepressivos muito eficazes, estes fármacos também são agentes terapêuticos altamente efetivos para determinados transtornos de ansiedade, como o transtorno de pânico e a fobia social (72).

Esta classe de antidepressivos atua através da inibição da enzima monoamina oxidase, responsável pela degradação de neurotransmissores monoaminérgicos, como a serotonina, noradrenalina e dopamina, no sistema nervoso central. A inibição desta enzima faz com que as concentrações dos neurotransmissores aumentem na fenda sináptica, melhorando os sintomas associados à depressão (140).

A MAO existe em duas isoformas principais: a MAO-A, que metaboliza, principalmente, a 5-HT, a NA e a DA; e a MAO-B que metaboliza preferencialmente a DA e a feniletilamina. Tanto a MAO-A como a MAO-B encontram-se no cérebro, embora a MAO-A seja a forma principal dessa enzima fora do cérebro, com exceção das plaquetas e dos linfócitos que contêm MAO-B (72).

Quando a MAO-B é inibida simultaneamente com a MAO-A, observa-se uma elevação gradual da dopamina, bem como da serotonina e da noradrenalina, contribuindo para uma melhor eficácia antidepressiva relativamente a todos os sintomas depressivos. Daí que a inibição da MAO-A e da MAO-B em simultâneo constitui ruma das poucas estratégias terapêuticas disponíveis para aumentar a dopamina na depressão (72).

Os IMAO podem ser classificados quanto à sua reversibilidade na inibição da enzima, o que influencia a sua eficácia e perfil de segurança.

Quando são irreversíveis, a ligação que se estabelece com a enzima é permanente, formando uma ligação covalente que inativa a enzima de forma definitiva. A atividade da MAO só é restabelecida após a síntese de novas enzimas, o que pode demorar entre 1 e 2 semanas (141). Por isso, a ingestão de alimentos com tiramina, como queijos e vinho tinto, podem potenciar crises hipertensivas graves, pelo que os doentes que estejam sujeitos à terapêutica com IMAO irreversíveis, devem seguir o plano alimentar adequado para evitar interações graves. Mesmo após a interrupção da terapêutica, os efeitos indesejáveis podem prolongar-se ao longo do tempo (142).

Para além disso, este fármaco não deve ser administrado em conjunto com simpaticomiméticos, álcool, opioides, outros antidepressivos, levodopa, e agonistas de 5-HT<sub>1</sub>, como a buspirona (71).

Um exemplo de fármaco IMAO irreversível é a trianilcipromina.

Este fármaco pode causar efeitos para além da crise hipertensiva como, agitação, disfunção sexual, hipotensão ortostática, e em situações mais graves, hepatotoxicidade e convulsões (70).

A **trianilcipromina** é o exemplo de um fármaco IMAO irreversível que pode causar efeitos, para além da crise hipertensiva, como agitação, disfunção sexual, hipotensão ortostática, e em situações mais graves, hepatotoxicidade e convulsões (70).

O tempo de semivida deste fármaco é de aproximadamente, 2 horas e meia (71).

Em Portugal, este fármaco não se encontra comercializado (110).

Já os IMAO reversíveis ligam-se de forma não covalente à enzima MAO-A. Assim sendo, devido a esta ligação temporária, esta enzima MAO-A poderá ser reativada quando a concentração de substratos naturais, como a tiramina, aumenta (143). Assim, em situações de ingestão de alimentos ricos em tiramina, existe menor risco de ocorrerem crises hipertensivas. Após a interrupção da terapêutica com um IMAO reversível, a atividade enzimática é retomada rapidamente, de um modo geral, dentro de horas ou poucos dias (141,143).

A **mocoblemida** é um exemplo de um fármaco IMAO reversível.

Os efeitos indesejáveis mais característicos deste fármaco incluem insónias, agitação, boca seca, diarreia, obstipação e náuseas. Em casos mais raros, pode causar convulsões (70).

Os fármacos contraindicados para serem administrados com os IMAO reversíveis incluem a clomipramina, a levodopa, a selegilina, simpaticomiméticos e ISRS. É necessário ter precaução com o fentanil, a morfina e antidepressivos tricíclicos (71).

O tempo de semivida deste fármaco varia, aproximadamente, entre 2 e 4 horas (71).

Em Portugal, este fármaco encontra-se comercializado nas dosagens de 150 mg e 300 mg, na forma de comprimidos revestidos (144,145).

A dose recomendada varia entre 300 e 600 mg por dia, administrados geralmente em duas ou três doses. De acordo com a resposta individual, a dose pode ser reduzida para 150 mg por dia (70,144).

A **selegilina**, outro fármaco com bastante relevância, pertence à classe dos IMAO tipo B, ou seja, inibe seletiva e irreversivelmente a MAO-B, responsável pela degradação da dopamina no cérebro. Assim sendo, este fármaco é utilizado para o tratamento da doença de Parkinson, porque promove o aumento da concentração de dopamina, melhorando os sintomas associados à doença, como a rigidez, tremores, e lentidão de movimentos (70). É também utilizado no tratamento da depressão *major*, dos distúrbios de pânico e fobia social e também no tratamento da depressão resistente (70).

Em doses baixas, a selegilina é altamente seletiva para a MAO-B, o que significa que tem pouco efeito sobre a MAO-A. Esta seletividade permite a administração do fármaco sem restrições alimentares, visto que não afeta a MAO-A.

Já em doses mais elevadas, a selegilina perde a seletividade para a MAO-B e passa a inibir também a MAO-A. Neste caso, pode ser utilizada como um fármaco antidepressivo, mas com necessidade de restrições alimentares semelhantes às de outros IMAOs irreversíveis (141).

Em doses mais altas, a selegilina é utilizada para o tratamento da depressão *major*, especialmente, em casos resistentes ao tratamento convencional. Pode ser administrada

por via transdérmica, o que ajuda a minimizar a exposição sistémica e reduz o risco de efeitos indesejáveis e interações alimentares (146).

Os efeitos indesejáveis característicos deste fármaco incluem náuseas, dor abdominal, boca seca, enxaqueca, confusão, alucinações, e em casos mais graves pode causar convulsão. (70).

Ele está contraindicado com benzodiazepinas, fármacos antidepressivos, álcool, bupirona, tirosina, dopamina e substâncias relacionadas. É necessária uma precaução extrema devido ao potencial de efeitos e riscos associados (70).

Por via oral, a selegilina apresenta o tempo de semivida de, aproximadamente, 1 hora e meia a 4 horas (141).

Por via transdérmica, a semivida efetiva da selegilina é consideravelmente mais longa, cerca de 18 a 25 horas. Desta forma, há uma libertação gradual do fármaco na corrente sanguínea (146).

Em Portugal, este fármaco só se encontra disponível na forma de comprimidos na dosagem de 5 mg (147).

A posologia recomendada é de 5 a 10 mg por dia, após o pequeno-almoço ou 5 mg duas vezes por dia. A dose diária não deve exceder os 10 mg por dia (147).

## **9.6. Agentes antipsicóticos**

Os antipsicóticos apresentam, possivelmente, os mecanismos farmacológicos mais complexos entre qualquer classe de fármacos na área da psicofarmacologia clínica (71,72). São fármacos utilizados geralmente para o tratamento de transtornos psicóticos, como a esquizofrenia, mas também são amplamente utilizados no tratamento da depressão *major* e no tratamento da depressão resistente (71).

Os antipsicóticos de 2<sup>a</sup> geração ou antipsicóticos atípicos, como o aripiprazol, a quetiapina, a olanzapina e a risperidona, possuem mecanismos de ação úteis no tratamento da depressão. Estes fármacos atuam como antagonistas nos recetores de serotonina (5-HT<sub>2A</sub>) e dopamina (DA). Além destes recetores, alguns antipsicóticos atípicos podem atuar em recetores de noradrenalina, histamina e acetilcolina (72,128).

Em situação de depressão *major* com características psicóticas, o tratamento combinado de antidepressivos e antipsicóticos é considerado mais eficaz do que o uso isolado de outro medicamento. Deste modo, há uma redução dos sintomas psicóticos e uma melhor resposta ao comportamento e humor do doente (148).

A **quetiapina** e o **aripiprazol** podem ser eficazes como adjuvantes no tratamento resistente à depressão, principalmente, quando o doente já não responde a um ou mais fármacos antidepressivos (148).

Apesar destes fármacos serem mais bem tolerados que os antipsicóticos típicos, os atípicos incluem ainda alguns efeitos indesejáveis, como aumento de peso, potencial risco de desenvolvimento de diabetes tipo II, hiperlipidemia, efeitos cardiovasculares, sedação e disfunção sexual (149).

### 9.7. Benzodiazepinas

O uso prolongado de benzodiazepinas não é recomendado para o tratamento da depressão *major* devido à escassa evidência de eficácia no tratamento dos sintomas depressivos além da ansiedade, assim como pelo risco de dependência, de eventual deterioração cognitiva e aumento da mortalidade (150).

As benzodiazepinas são uma classe de fármacos que se ligam a locais específicos do GABA, o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. A ligação do GABA aos seus recetores permite o influxo de cloro nas células, o que conduz a uma inibição da sinalização neuronal, crucial para equilibrar os sinais excitatórios e inibitórios durante a transmissão de informação. As benzodiazepinas, ao atuarem sobre o GABA, ajustam a resposta inibitória no sistema nervoso (151).

Portanto, estes fármacos, devido ao seu mecanismo de ação rápido, são utilizados, numa fase inicial do tratamento da depressão, para alívio dos sintomas físicos, durante 2 a 4 semanas (152).

As benzodiazepinas mais frequentemente prescritas são o **diazepam**, o **alprazolam**, o **lorazepam**, o **clonazepam** e o **bromazepam**.



## 10. Algoritmo terapêutico

O algoritmo de tratamento da depressão com medicação envolve um conjunto de etapas que se focam na seleção e monitorização da farmacoterapia, de modo que se obtenham os melhores resultados nos pacientes. Inicia-se com uma avaliação do doente e o tratamento de primeira linha com fármacos ISRS ou IRSN, seguido sempre um processo de monitorização. Em caso de resposta inadequada, a terapia de segunda linha envolve alterações ou combinações na medicação. Caso não se resolva por intermédio de nenhum destas estratégias, poder-se-á assumir um caso de depressão resistente (153).

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines* fornecem informação detalhada sobre a depressão e o seu algoritmo terapêutico. Desta forma, o tratamento deve ser baseado na gravidade da depressão, nas preferências do doente e de acordo com outras considerações pessoais (152).

Inicialmente, começa-se por fazer uma avaliação completa ao doente, incluindo a gravidade da depressão, com descrição dos sintomas, o historial médico e familiar, e fatores psicossociais (152).

Após a avaliação da severidade da depressão, é possível classificá-la, de forma geral, em depressão leve a moderada e depressão grave. Pode haver casos de depressão que não necessitem de recorrer à farmacoterapia, no entanto, é sempre recomendada uma intervenção psicológica, como terapia, caso se justifique (152).

No tratamento da depressão leve a moderada, utilizam-se fármacos antidepressivos de primeira linha, os ISRS principalmente, a sertralina, o escitalopram e a fluoxetina, ou os IRSN, como a venlafaxina e a duloxetina. Para além do tratamento farmacológico, é sempre recomendada uma intervenção psicológica, como terapia cognitivo-comportamental ou psicoterapia interpessoal. A monitorização do doente e dos respetivos sintomas é realizada após 2 a 4 semanas do início da terapêutica (152).

Caso não se verifique resposta a nenhum destes tratamentos, deve-se realizar um ajuste de dose, sem ultrapassar as doses máximas estabelecidas para cada fármaco, ou

uma mudança de antidepressivos dentro da primeira linha. Só depois de algumas tentativas com vários fármacos, substituem-se por antidepressivos de segunda linha, em monoterapia ou em combinação. É comum associar um ISRS ou um IRSN com mirtazapina ou bupropiom. Em casos extremamente graves, é comum adicionar-se um antipsicótico atípico, como a quetiapina ou a olanzapina (152,153).

No tratamento da depressão grave, é comum utilizar fármacos ISRS ou IRSN, no entanto, se não existir resposta por parte do doente, outros antidepressivos como a mirtazapina e o bupropiom podem ser opção. Em casos graves e resistentes ao tratamento, a combinação de antidepressivos pode ser considerada. A terapia cognitivo-comportamental ou psicoterapia deve continuar a ser recomendada. Existem muitas situações com necessidade de internamento hospitalar, principalmente quando há risco de suicídio (152,153).

No **anexo 2**, encontra-se um esquema representativo e simplificado da intervenção farmacológica habitual no tratamento da depressão.

Atualmente, existem muitas apostas terapêuticas para o tratamento da depressão de doentes que não respondam adequadamente aos fármacos convencionais. Desta forma, estamos perante casos de resistência ao tratamento da depressão que tem sido uma área bastante inovadora e em constante estudo.

## 11. Depressão Resistente ao tratamento

A depressão, uma doença identificada pela população em geral, habitualmente designada por *depressão major*, caracteriza-se pela persistência de pensamentos e emoções negativas que perturbam o estado de humor e comportamento social e cognitivo do indivíduo (154).

Múltiplas estratégias terapêuticas, já anteriormente mencionadas, são eficazes no tratamento da depressão, embora esteja longe do ideal, a estatística não sustenta esta ideia. O tratamento ideal requer, normalmente, diversas estratégias terapêuticas, com recorrente observação por parte do médico psiquiatra, sendo, por isso, necessário atualizar o algoritmo terapêutico da depressão, tendo em conta diferentes fatores, desde a eficácia dos medicamentos até às alternativas de tratamento (9,154).

Os pacientes que não respondem a vários antidepressivos e não obtêm resposta satisfatória são classificados como tendo depressão resistente. Geralmente, é necessário esperar pelo menos 4 semanas para avaliar os sinais e sintomas, embora os casos nem sempre sejam simples (9).

Esta doença refere-se maioritariamente a episódios depressivos excessivos que não responderam efetivamente após duas tentativas de monoterapia com antidepressivos em dosagens e durações específicas. No entanto, a definição não foi padronizada (155).

A resistência à medicação pode surgir em doentes que respondiam previamente à terapêutica ou de modo progressivo, desenvolvendo-se, assim, ao longo do tempo. As opções de tratamento aprovadas para a depressão resistente são limitadas e, geralmente, envolvem a continuação da terapêutica convencional, incluindo combinações, sobredosagens ou troca de medicação (154).

Os antidepressivos, atualmente, disponíveis, apresentam uma variedade de características farmacodinâmicas e farmacocinéticas determinantes para a classificação dos fármacos em diferentes subclasses (156).

Não existe nenhuma evidência que comprove a eficácia na troca de medicação. A mudança de um antidepressivo para outro é um desafio clínico constante. Se a terapêutica antidepressiva tiver sido iniciada há, pelo menos, 6 semanas, os fármacos poderão causar síndrome de abstinência se forem interrompidos ou trocados. O período recomendado para a diminuição da dose é no mínimo 4 semanas. No entanto, a história clínica difere entre cada paciente e todos os casos devem ser analisados, detalhadamente, segundo o risco individual do doente, os sintomas associados e a aprovação do mesmo (156).

Em geral, a maioria dos antidepressivos são igualmente eficazes na melhoria dos sintomas depressivos. Contudo, existem diferenças individuais na eficácia e o perfil de reações adversas a medicamentos diferem entre fármacos (157).

Por outro lado, a mudança entre fármacos antidepressivos é também uma opção, mas acompanhada de supervisão clínica.

A estratégia mais conservadora, com um menor risco de interações farmacológicas, é a diminuição gradual da dose do primeiro antidepressivo para evitar o aparecimento de sintomas de abstinência. Como este método demora, normalmente, algum tempo e inclui no mínimo dias em que o doente não faz o antidepressivo, a estratégia de compromisso é a troca mais moderada. Neste caso, o período sem a toma do fármaco não ultrapassa os dois dias. O risco de interações medicamentosas aumenta com esta abordagem, mas não de forma muito significativa. Na verdade, estas duas estratégias são adequadas na prática clínica em geral (156).

Resumidamente, a introdução de um novo antidepressivo pode causar interações medicamentosas que levam à toxicidade, particularmente, à síndrome de serotonina (156).

Na União Europeia, a taxa de mortalidade por suicídio tem progredido e surge, normalmente, associada a fatores socioeconômicos menos favoráveis e doenças mentais, assim como ao abuso e dependência de certas substâncias. Posto isto, vários estudos indicam que a depressão resistente ao tratamento pode contribuir e estar associada a casos de suicídio em grande escala (157).

A evolução da terapia antidepressiva para a depressão resistente está perante uma revolução notável (158).

Não existe um consenso universal sobre o tratamento adequado para a depressão resistente, devido à heterogeneidade da doença, à falta de padronização nos critérios de seleção do algoritmo terapêutico, e à inclusão de tratamentos não farmacológicos. O consenso na definição poderia permitir uma evolução e uma segurança na escolha do tratamento terapêutico mais adequado, distinguindo quando um algoritmo de resistência ao tratamento deve ser iniciado. Tudo isto gera barreiras contínuas aos doentes na receção de cuidados apropriados perante a gravidade e resposta ao tratamento (159).

A continuidade nos estudos sobre esta doença tentam explorar e rever a eficácia dos diferentes tratamentos (160).

Os princípios e critérios que devem ser analisados pormenorizadamente no tratamento da DRT, incluem a confirmação de diagnóstico, ou seja, a certeza de que se trata efetivamente dum caso de resistência ao tratamento, a comorbilidade, a adesão ao tratamento, as estratégias e algoritmos terapêuticos possíveis, a duração do tratamento e a análise cuidada perante os resultados clínicos apresentados (155).

Posto isto, a depressão resistente pode ser definida como falha no tratamento antidepressivo padrão, e, portanto, para este tipo de doentes, novas terapêuticas e tratamentos inovadores são particularmente essenciais (158).

### **11.1. História clínica da Depressão Resistente ao Tratamento**

A DRT afeta aproximadamente um terço dos pacientes com depressão *major*, tornando-se num constante desafio clínico, visto que após falhas consecutivas de tratamentos, a possibilidade de terapêutica com novos fármacos diminui cerca de 15% (161).

Este tipo de depressão é caracterizado por sintomas persistentes, incluindo humor extremamente deprimido, perda de interesse por atividades diárias, alterações no apetite e no sono, fadiga excessiva, dificuldade de concentração, e muitas vezes, pensamentos

suicidas. Desta forma, estes sintomas impactam significativamente a qualidade de vida dos doentes, havendo necessidade do uso de serviços de saúde, com um aumento da taxa de mortalidade associada a suicídios e comorbidades físicas (161).

## **11.2. Aposta em novos fármacos**

### **11.2.1. Escetamina**

A escetamina é um isómero de cetamina que foi aprovada recentemente para o uso em combinação com um antidepressivo oral para pacientes que não respondem a outros tratamentos (162).

Um artigo, publicado em 2022, pela *Spandidos Publications*, fez uma revisão da literatura existente sobre o uso de escetamina intranasal para o tratamento da DRT. A revisão destaca que este fármaco demonstrou eficácia significativa em vários ensaios clínicos randomizados e controlados para pacientes com depressão resistente. Em estudos mais avançados, verificou-se que a escetamina, quando associada com um antidepressivo oral, reduz os sintomas depressivos de forma rápida, dentro de 24 horas após a administração inicial. No entanto, a duração do efeito antidepressivo varia, e muitos doentes precisaram de doses de manutenção contínua para remissão dos sintomas. Cerca de 50 a 70% dos indivíduos, tratados com escetamina, apresentou uma resposta significativa em comparação com, aproximadamente, 30 a 40% dos pacientes que receberam placebo (162).

Os efeitos secundários reportados incluíram dissociação, tonturas, náuseas, enxaquecas e aumento da pressão arterial. A maioria destes eventos foi transitória, resolvendo-se, geralmente, dentro de 1 a 2 horas (162).

Posto isto, conclui-se que a escetamina intranasal é uma adição eficaz e relativamente segura. No entanto, como acontece com outros fármacos em estudo, são necessários mais dados a longo prazo sobre segurança e eficácia, principalmente, na eventual dependência associada (162).

Outro artigo, publicado em 2022, destacou os resultados de um estudo clínico da *Janssen Pharmaceuticals* que avaliou também a eficácia do spray nasal de escetamina,

em combinação com um antidepressivo oral, na prevenção de recaídas em doente com depressão resistente. Este estudo foi randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, durante 16 semanas. O grupo que continuou a receber a escetamina conjuntamente com o antidepressivo oral, apresentou uma menor taxa de recaídas relativamente ao grupo que recebeu o placebo com o antidepressivo oral. Apenas cerca de 27% dos doentes, no grupo de escetamina, apresentou recaídas, sendo que o grupo de placebo apresentou cerca de 45% de recaídas. Os efeitos secundários do tratamento foram, na sua maioria, leves a moderados, sendo as tonturas, náuseas e aumento da pressão arterial, os mais comumente relatados (163).

Este estudo concluiu que o tratamento de manutenção de escetamina intranasal, em combinação com um antidepressivo oral, em doentes com diagnóstico de DRT, poderá ser uma opção terapêutica, devido à sua rápida ação e pela prevenção de recaídas a longo prazo (163).

### **11.2.2. Dextrometorfano**

Um estudo publicado no *Journal of Affective Disorders*, investigou a eficácia e a segurança numa combinação de dextrometorfano e quinidina, em pacientes diagnosticados com depressão resistente ao tratamento (164).

A quinidina é um inibidor de metabolização do dextrometorfano, o que proporciona um aumento deste fármaco no organismo. O grupo, submetido a estes fármacos, iniciaram com uma dose padrão de cerca de 20 a 30 mg, duas vezes ao dia. O tempo de estudo foi, aproximadamente, entre 6 e 12 meses. No final do tratamento, 50% dos pacientes foram classificados como “melhorados”, 20% foram classificados como “minimamente melhorados”, e 30% foram classificados como “sem mudança”. O efeito indesejável mais característico foi obstipação, no entanto, registaram-se outros efeitos como boca seca, náuseas, tonturas e sedação (164).

Contudo, o estudo apresentou muitas limitações, principalmente, na ausência de um grupo de controlo. Assim sendo, nenhuma conclusão pode ser retirada em relação à eficácia do fármaco. Além do mais, a amostra do estudo continha uma mistura de doentes com e sem tratamento concomitante com antidepressivos (164).

### **11.2.3. Esmetadona**

Um artigo de revisão de *Sthal* et al, comprovou a eficácia da esmetadona como um novo potencial medicamento no tratamento da depressão. Foram realizados ensaios clínicos com administração de diferentes doses de esmetadona a pacientes com depressão, tendo verificado uma boa tolerabilidade do fármaco, sem surgimento de efeitos adversos graves. Este fármaco foi também comparado com outros fármacos em ensaios clínicos, como, por exemplo, a oxicodona e a cetamina e concluiu-se que não havia nenhum potencial significativo de abuso para a esmetadona (165).

Em certa medida, estes estudos permitiram concluir que a esmetadona, sendo uma nova formulação da metadona, poderá ser uma vantagem terapêutica no tratamento da depressão de forma eficaz e rápida (165).

Outro estudo, publicado pelo *Journal of Clinical Psychiatry*, em 2024, investigou a eficácia e a segurança da esmetadona como uma nova abordagem para DRT. O estudo foi conduzido de forma randomizada, controlada por placebo e os participantes escolhidos tinham diagnóstico de depressão, com historial de resposta inadequada a, pelo menos, um tratamento antidepressivo. A esmetadona foi administrada em doses de 25 mg e 50 mg, registrando-se, de imediato, uma rápida melhoria dos sintomas depressivos, na primeira semana de tratamento. Verificou-se uma elevada tolerabilidade do fármaco, com relatos de enxaquecas e sonolência, caracterizando, assim, os efeitos adversos como leves a moderados (166).

Apesar dos resultados positivos deste estudo, serão necessários estudos adicionais para confirmar os resultados acima referidos e para investigar mais detalhadamente a segurança e eficácia a longo prazo da esmetadona para o tratamento da depressão resistente.

### **11.2.4. Dietilamida do ácido lisérgico**

Um estudo piloto realizado, em 2023, analisou a segurança, tolerabilidade e os primeiros sinais de eficácia do uso de dietilamida do ácido lisérgico (LSD) em baixas

doses, administradas repetidamente, como uma possível opção terapêutica no tratamento de doenças mentais, como a depressão e a ansiedade. Os participantes que receberam microdoses de LSD, num regime de dose repetida, com uma sequência de administração, seguida de períodos de pausa. A dosagem utilizada foi de 5 a 20 microgramas por administração. Este estudo demonstrou que a microdosagem de LSD foi bem tolerada pelos indivíduos, sem efeitos indesejáveis graves e com efeitos positivos na eficácia, com melhoria dos sintomas de humor e ansiedade (167).

Dada a natureza do estudo piloto, os resultados são considerados preliminares, e, portanto, é necessário explorar, em maior escala, a segurança e o perfil de risco-benefício de LSD em microdoses (167).

#### **11.2.5. 3,4-metilenodioximetanfetamina**

Nos últimos anos, a psicoterapia realizada com fármacos inovadores tem vindo a ganhar destaque, como uma nova abordagem para o tratamento de diversos distúrbios mentais. Um dos avanços mais inovadores nesta área é a utilização de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), como adjuvante no tratamento de PTSD. Ao contrário de outras moléculas que têm sido investigadas para o tratamento da depressão resistente, o MDMA demonstrou, recentemente, em ensaios clínicos, uma eficácia notável na redução de sintomas de PTSD, que não respondem à medicação convencional (168).

De acordo com um estudo, publicado no *The Journal of Neuroscience*, comparativo entre a psicoterapia por MDMA e o placebo, os resultados, obtidos de ensaios clínicos randomizados, revelaram que este fármaco, quando usado como adjuvante à psicoterapia, melhora significativamente os sintomas de PTSD. Os efeitos adversos relatados foram ansiedade transitória, insónias e enxaquecas, caracterizando estes efeitos como leves a moderados (168).

Conclui-se, portanto, que a MDMA é um tratamento eficaz e seguro no tratamento da PTSD, sendo necessários mais estudos para confirmar os anteriores resultados.



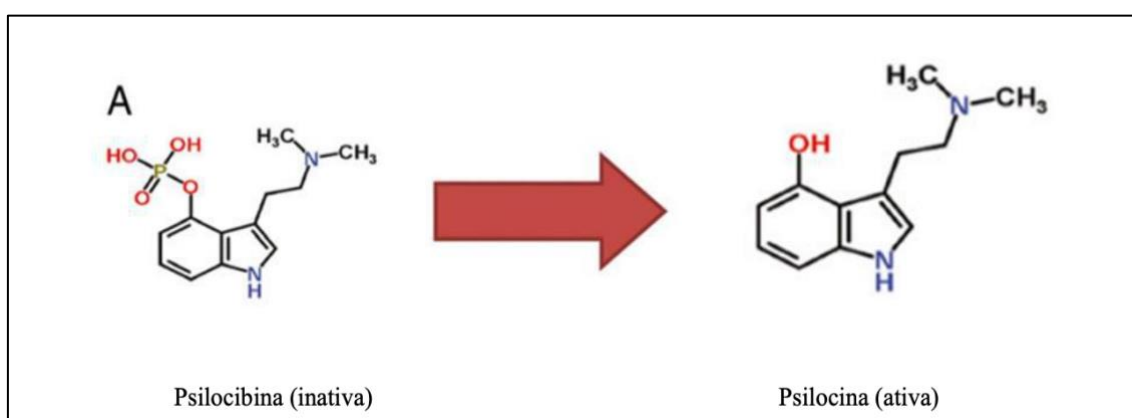
## 12. Farmacoterapia de fármacos inovadores na Doença Resistente ao Tratamento

### 12.1. Psilocibina

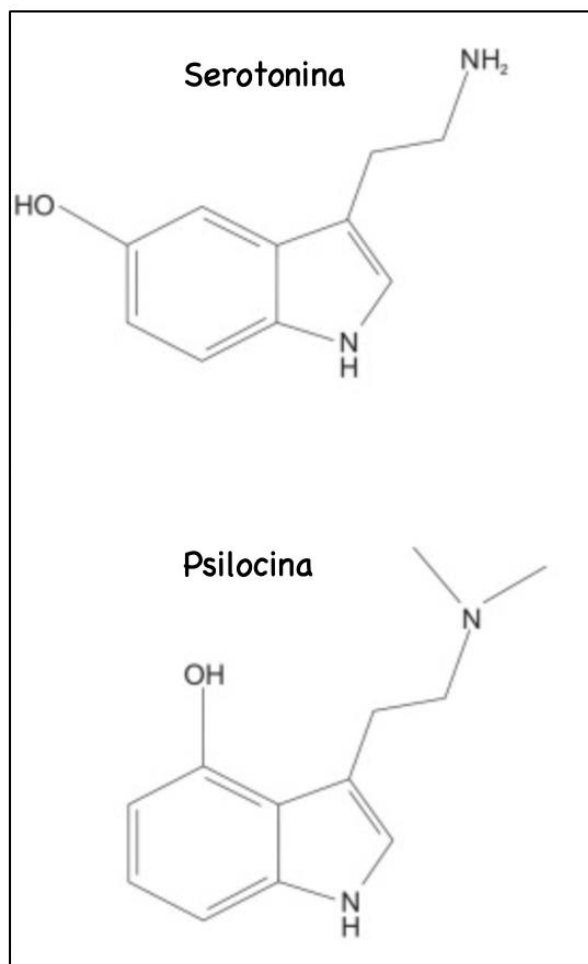
A psilocibina é um composto psicadélico, encontrado em várias espécies de cogumelos, caracterizado por alterar a percepção, emoção e cognição, com grande potencial para o tratamento de distúrbios mentais (169).

Durante séculos, estes cogumelos foram utilizados em rituais religiosos e práticas espirituais por culturas indígenas na América Central e do Sul, devido aos seus efeitos psicadélicos profundos. Nos últimos anos, o interesse científico por este composto tem vindo a crescer, promovendo estudos que investiguem o seu potencial terapêutico no tratamento de condições psiquiátricas, como a depressão e a ansiedade (170).

A psilocibina é um pró-fármaco inativo, rapidamente metabolizado no fígado, pela enzima fosfatase alcalina, que a converte em psilocina, o principal composto ativo, responsável pelos efeitos psicadélicos (figura 12.1). Este composto ativo é estruturalmente semelhante ao neurotransmissor endógeno serotonina (figura 12.2), um dos principais compostos responsáveis pela regulação do humor e do bem-estar emocional (171).



**Figura 12.1 - Estrutura química de psilocibina (fármaco inativo) e psilocina (fármaco ativo).** A enzima fosfatase alcalina é responsável pela conversão da psilocibina em psilocina. Adaptado de (172).



*Figura 12.2 - Estrutura química dos compostos de serotonina e de psilocina. Adaptado de (169).*

A psilocina atua como agonista parcial dos recetores de 5-HT<sub>2A</sub>, largamente distribuídos pelo córtex cerebral, em particular, em regiões associadas ao processamento sensorial, percepção, emoção, memória e autoconsciência. A ligação a estes recetores, ativa uma cascata de sinalização intracelular, que inclui a ativação da fosfolipase C e o aumento de Ca<sup>2+</sup> intracelular, modificando a libertação de neurotransmissores e a transmissão neuronal (figura 12.3) (169).

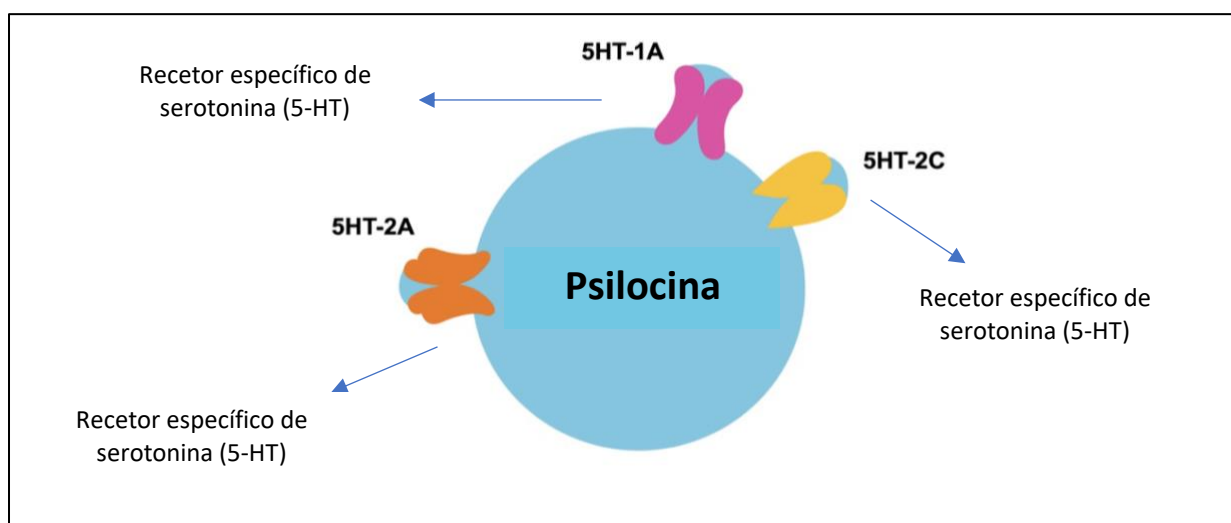
Apesar da psilocina apresentar afinidade primária para os recetores de serotonina, ela influencia também o sistema dopaminérgico de forma indireta. A ativação dos recetores 5-HT<sub>2A</sub>, no córtex pré-frontal, pode aumentar a libertação de dopamina (DA) em regiões específicas, como o estriado ventral, uma área do cérebro associada à motivação (171). A libertação de DA, nesta área, pode contribuir para sentimentos de

euforia e prazer, bem como para a regulação do humor e da motivação, explicando assim o efeito antidepressivo da psilocibina (169).

A psilocina influencia também a libertação de glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do SNC, responsável pela neuroplasticidade, aprendizagem e memória. Esta libertação ocorre por ligação aos recetores de NMDA de glutamato. Os estudos sugerem que a libertação de glutamato, em regiões como o córtex pré-frontal, auxilia na tomada de decisões, cognição e redução emocional (171). A modulação do glutamato, pela psilocina, pode facilitar a plasticidade sináptica, a capacidade de o cérebro adaptar as respostas a novas experiências. Esta capacidade é reconhecida como auxílio de reprogramação do cérebro, em pacientes com padrões de pensamentos rígidos ou negativos, como os doentes com depressão (173).

Além dos recetores 5-HT<sub>2A</sub>, este fármaco tem algum efeito agonista nos recetores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>, que são expressos em diferentes áreas do cérebro como, o córtex pré-frontal e o hipocampo. O agonismo destes recetores pode contribuir para a redução de efeitos ansiolíticos e antidepressivos (169).

Diversas evidências sugerem que a psilocina pode afetar outros neurotransmissores de forma indireta, o sistema noradrenérgico importante para a resposta ao stress e estado de alerta, e o sistema do GABA, o principal sistema inibitório do SNC, que pode ajudar no equilíbrio da transmissão neuronal provocada pela libertação de glutamato (171).



**Figura 12.3 - Interação do fármaco de psilocina com os receptores de serotonina.** A psilocina apresenta afinidade por receptores específicos de serotonina (5-HT), sendo estes os receptores de 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>. Com isto, há uma maior liberação de serotonina na fenda sináptica. Adaptado de (174).

Diversos estudos de neuroimagem mostraram que a psilocina reduz a atividade da rede de modo padrão (DMN) (169,173). A DMN é uma rede de regiões cerebrais que está ativa quando o indivíduo se encontra em repouso, sem realizar nenhuma tarefa específica, e, frequentemente, envolvida em processos de autorreflexão, pensamento introspectivo e memória autobiográfica. Esta região é reconhecida pela sua ativação quando o cérebro recebe estímulos internos em vez de estímulos externos. Desta forma, os estudos realizados demonstraram que, em pessoas com depressão, a DMN pode ser hiperativa, contribuindo para sentimentos de tristeza e baixa autoestima (169).

A psilocina diminui a conectividade funcional dentro da DMN, inativando, essencialmente, a sua atividade. Esta redução de atividade conduz a um estado de “dissolução do ego”, onde o indivíduo pode sentir que está mais ligado ao mundo ao seu redor, sem a sensação habitual de se sentir isolado e distante (173).

Além disso, este composto, ao reduzir a atividade de DMN, potencia a conectividade entre diferentes áreas do cérebro que, normalmente, não interagem de forma tão acentuada, entre si, e que começam a interagir livremente. É o exemplo da rede executiva central (CEN), responsável pelo controle de tarefas e tomada de decisões, e a rede de saliência (SN) que ajuda a identificar informações importantes no meio externo. Assim sendo, há um aumento de experiências sensoriais e cognitivas incomuns, como

pensamentos mais positivos e mais criativos, sinestesia e novas formas de associar ideias (169).

De certa maneira, este fármaco é reconhecido por provocar neuroplasticidade, permitindo, assim, uma reorganização das diferentes redes de conectividade, com exploração de novas formas de processamento de informação e sensações (171). Estudos indicam que a psilocina pode aumentar a densidade das espinhas dendríticas e estimular o crescimento de novos neurónios e sinapses. Este efeito é mediado pela ligação aos recetores de serotonina e pela libertação de fatores neurotróficos que estimulam os neurónios no cérebro. Em pacientes que não respondem bem aos tratamentos convencionais, esta reorganização pode proporcionar alívio dos sintomas depressivos e de outros transtornos mentais (173).

Os outros transtornos mentais, segundo estudos clínicos, nos quais a psilocibina pode ser eficaz, é o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo e da ansiedade associada a doenças terminais (171). O fármaco apresenta um perfil de segurança, sendo os principais efeitos adversos, as náuseas, tonturas, dores de cabeça e ansiedade transitória (173).

A psilocibina é administrada, principalmente, por via oral e é bem absorvida no trato gastrointestinal. A absorção da psilocina, o metabolito ativo, ocorre rapidamente, com níveis plasmáticos detetáveis dentro de 20 a 40 minutos, após a administração do fármaco e a concentração plasmática máxima é, geralmente, atingida entre 1 e 2 horas (175).

Após a conversão da psilocibina, o fármaco ativo é distribuído pelo organismo, incluindo o cérebro, onde exerce os seus efeitos psicadélicos. A psilocina é lipofílica, o que facilita a passagem pela barreira hematoencefálica e a interação com os recetores de serotonina no SNC (176).

O processo de metabolização é realizado através de enzimas, incluindo a fosfatase alcalina. A psilocina, o composto ativo, é metabolizado por conjugação com ácido glucorónico, formando compostos inativos, que são, posteriormente, excretados pela urina (177). Cerca de 65% a 80% da dose administrada de psilocibina é excretada na urina (178). A biodisponibilidade deste fármaco é elevada, devido à rápida conversão de psilocibina em psilocina (176).

A psilocina pode interagir com fármacos ISRS, como a fluoxetina e sertralina, pois estes diminuem os efeitos psicadélicos do fármaco devido à dessensibilização dos recetores de serotonina. O uso concomitante de IMAOs pode potencialmente aumentar os efeitos da psilocibina, prolongando a sua ação terapêutica e aumentando o risco de toxicidade serotoninérgica. (176).

Dado que a psilocina é metabolizada pelas enzimas CYP<sub>2D6</sub> e CYP<sub>3A4</sub>, indutores destas enzimas, como a rifampicina, podem reduzir a eficácia do fármaco, enquanto os inibidores, como o cetaconazol, podem aumentar a concentração plasmática da psilocina e prolongar os seus efeitos terapêuticos (179). Outros fármacos antiácidos, como o omeprazol, que alteram o pH gástrico, podem atrasar a absorção da psilocibina, prolongando o tempo de início de ação dos efeitos psicadélicos (177). O consumo de outras substâncias, como o álcool e a *cannabis*, devem ser evitadas com a psilocina. O álcool pode aumentar a toxicidade hepática, devido à sobrecarga metabólica no fígado, e a *cannabis* pode potencializar os efeitos psicadélicos da psilocina (179). A combinação de psilocibina com suplementos de triptofano ou 5-hidroxitriptofano, precursores de serotonina, pode provocar, teoricamente, um risco acrescido de síndrome serotoninérgica (177).

A União Europeia tem vindo a financiar estudos de investigação de terapia psicadélica aplicada a transtornos mentais resistentes ao tratamento, nos cuidados paliativos, sendo a Fundação Champalimaud, em Lisboa, uma das fundações escolhidas para realizar estudos clínicos com a psilocibina (180).

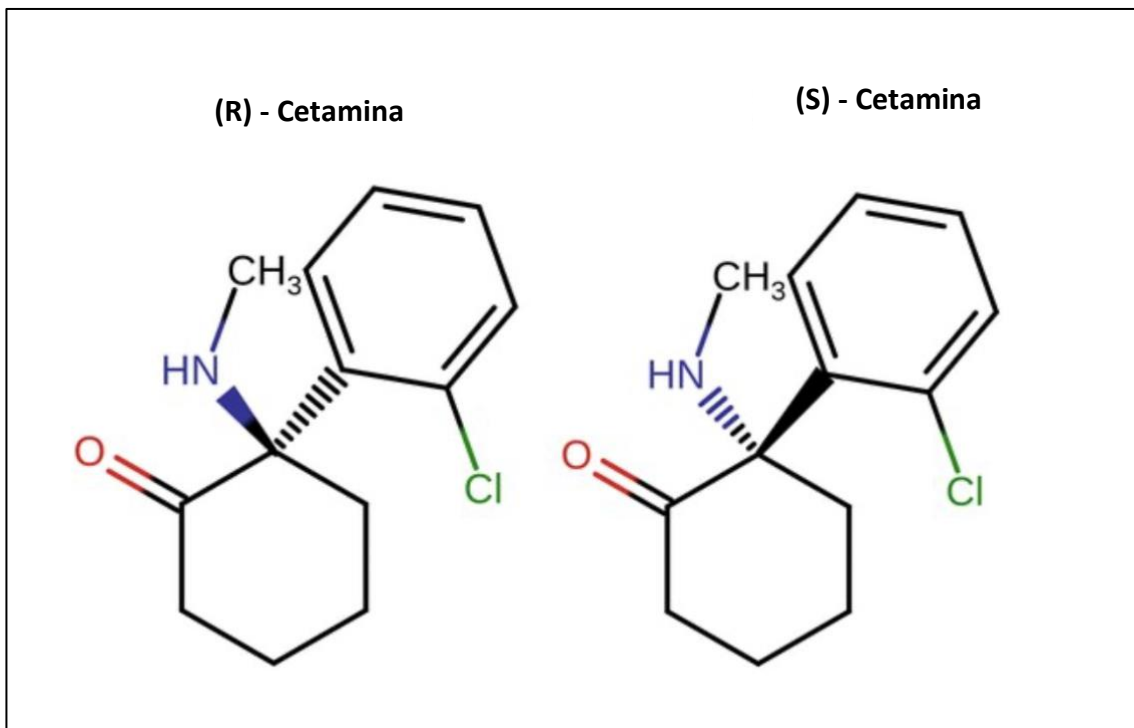
### 12.2. Cetamina

A cetamina é um fármaco anestésico que foi inicialmente desenvolvido na década de 1960 e que tem sido amplamente utilizado tanto na medicina humana quanto veterinária (181). Foi introduzida na prática clínica em 1970, e rapidamente se tornou numa ferramenta valiosa para a anestesia, especialmente em procedimentos cirúrgicos e diagnósticos, devido ao seu perfil de segurança (182).

Este fármaco começou a ser utilizado de forma recreativa e abusiva devido aos seus efeitos dissociativos e alucinatórios. O uso ilegal da cetamina gerou preocupações sobre

o potencial de abuso e efeitos adversos associados, levando uma regulamentação mais rígida e a uma classificação como substância controlada em muitos países (181). A figura 12.4 representa a estrutura química dos isômeros (R e S) da cetamina.

Na década de 2000, a cetamina revelou apresentar propriedades antidepressivas significativas, principalmente em doentes com depressão resistente ao tratamento, através do alívio dos sintomas característicos da doença (183).



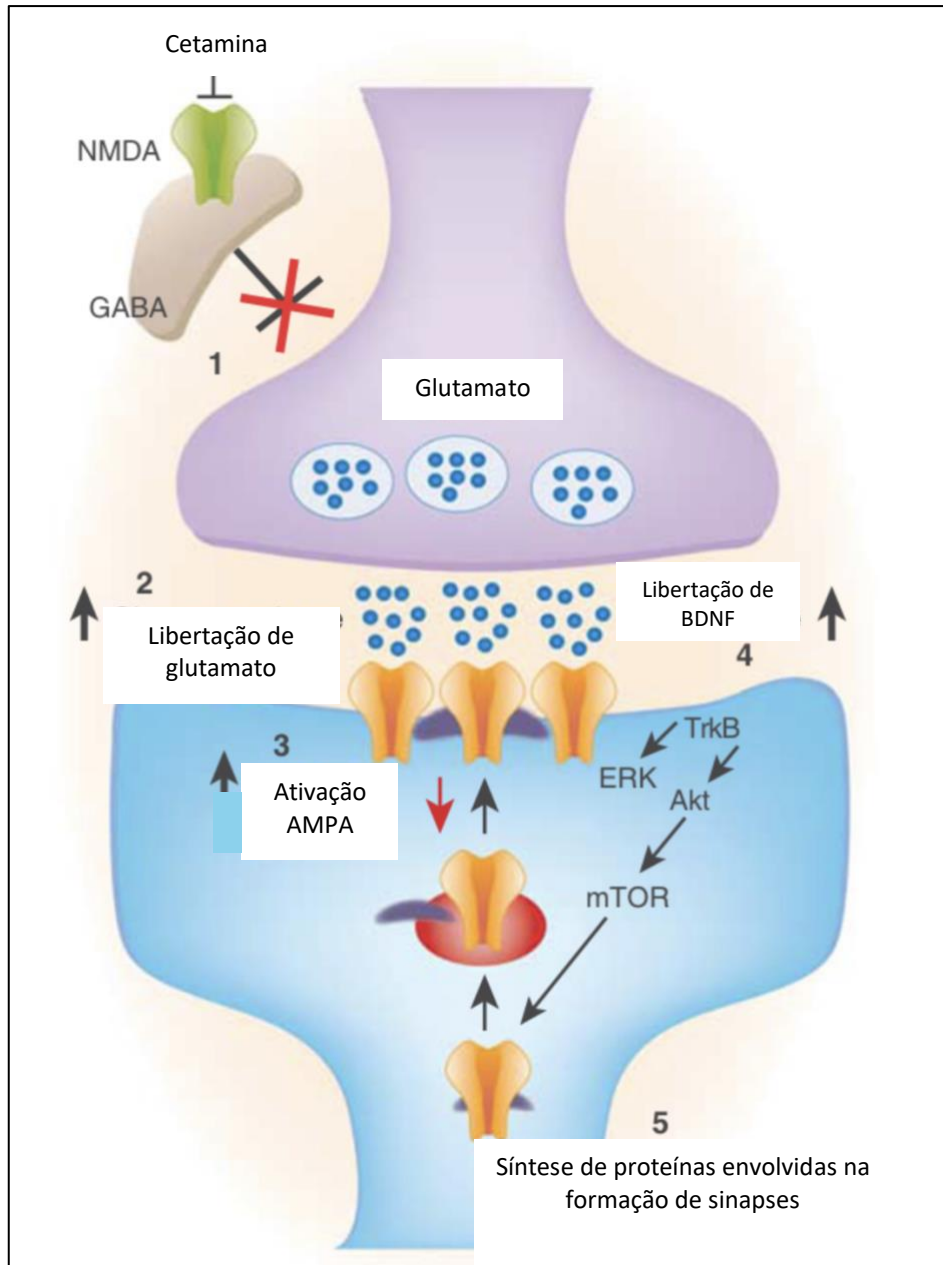
*Figura 12.4 - Estrutura química dos isômeros R e S do fármaco de cetamina. Adaptado de (184).*

A cetamina atua principalmente como um antagonista não competitivo dos recetores NMDA de glutamato. Este bloqueio inibe a ação do glutamato, que desempenha um papel fundamental na plasticidade sináptica e na transmissão de sinais no SNC, e que é responsável pelos efeitos anestésicos e dissociativos da cetamina (181). Além da inibição do NMDA, a cetamina promove a libertação de glutamato em diferentes áreas do cérebro, como o córtex pré-frontal. Esta libertação ativa os recetores  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato (AMPA), que são outro tipo de recetores de glutamato, que desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que resulta no aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Com isto, ocorre uma

## Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

estimulação da plasticidade sináptica e a formação de novas conexões neuronais, responsáveis pelos efeitos antidepressivos da cetamina (185).

Este fármaco ativa também outras vias de sinalização, como mTOR, que é crucial para a síntese de proteínas envolvidas na formação das sinapses. Além disso, a cetamina influencia a atividade dos recetores de serotonina e dopamina, o que pode contribuir para os seus efeitos antidepressivos e psicadélicos em doses mais altas (181). O mecanismo de ação de serotonina encontra-se representado na figura 12.5.



**Figura 12.5 - Mecanismo de ação da cetamina.** A cetamina atua sobre os recetores NMDA de glutamato, inibindo assim, a ação do GABA (principal neurotransmissor inibitório do SNC). Com uma maior liberação de glutamato na fenda sináptica, ocorre a ativação dos recetores  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato (AMPA), que desencadeiam uma cascata de sinalização intracelular que resulta na liberação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Este fármaco também promove a síntese de proteínas envolvidas na formação de sinapses, por ativação da via de mTOR. Adaptado de (186).

A forma intravenosa de cetamina é tradicionalmente utilizada em ambientes hospitalares para anestesia e tratamento da dor. O fármaco é administrado através de infusões contínuas ou bólus em doses cuidadosamente controladas. De certa maneira, a administração IV assegura uma dosagem precisa e garante rapidez e eficácia dos efeitos

antidepressivos, umas horas após a primeira administração e com duração dos efeitos variando de dias a semanas (182).

A cetamina oral não é tão comum quanto as outras formas farmacêuticas, mas atualmente, tem sido estudada como alternativa de uso ambulatorio. A biodisponibilidade oral da cetamina é relativamente baixa devido ao efeito de primeira passagem pelo fígado, reduzindo assim a eficácia em comparação com a forma IV (185).

Já a cetamina sublingual é uma forma de administração em que a cetamina é colocada sob a língua e absorvida pela mucosa oral. Esta forma tem sido estudada para proporcionar uma alternativa de administração que pode ser usada fora do ambiente hospitalar. Sendo assim, apresenta uma biodisponibilidade variável e que pode ser mais adequada para o uso a curto prazo ou como complemento à terapia intravenosa (187).

Após a administração, a cetamina é amplamente distribuída pelo corpo. A substância atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica, o que é crucial para os seus efeitos no SNC. Este fármaco tem uma alta afinidade pelos tecidos lipofílicos, o que resulta numa rápida distribuição para o cérebro. O volume de distribuição é relativamente alto, refletindo a sua ampla distribuição pelo corpo (182).

A cetamina é metabolizada no fígado pelas enzimas CYP<sub>3A4</sub> e CYP<sub>2D6</sub>, e é convertida no seu metabolito ativo, a norecetamina, que também possui propriedades farmacológicas (181). O tempo de semivida é relativamente curto, geralmente variando entre 2 e 3 horas após a administração IV, mas pode ser prolongada em casos de uso crónico ou em doses mais elevadas (183).

O uso concomitante deste fármaco com benzodiazepinas, opióides e álcool pode potenciar o risco de depressão respiratória, sedação excessiva e outros efeitos adversos relacionados com o SNC. Como ambos os grupos de fármacos atuam sobre o SNC, a combinação terapêutica pode aumentar a intensidade de efeitos colaterais, como sonolência, confusão e dificuldade respiratória (185).

Os fármacos que inibem as enzimas do citocromo P450, especialmente a CYP<sub>3A4</sub> e CYP<sub>2D6</sub>, como o cetoconazol e fluvoxamina, podem reduzir o metabolismo da cetamina, resultando em níveis plasmáticos elevados e prolongamento dos efeitos. Posto isto, há risco de toxicidade e efeitos dissociativos. Contrariamente, os fármacos indutores destas enzimas, como a rifampicina e a fenitoína, podem aumentar o metabolismo da cetamina, reduzindo a sua eficácia clínica (182).

A cetamina pode também atenuar os efeitos dos fármacos que reduzem a pressão arterial, resultando num controlo inadequado da pressão, ou aumento da pressão, quando usada com agentes que elevam a pressão arterial (185).

Os ISRS, como a fluoxetina e sertralina, podem influenciar a neurotransmissão glutamatérgica e a modulação do recetor NMDA, onde a cetamina exerce a sua ação farmacológica (181).

Ainda assim, este fármaco deve também ser administrado com precaução com fármacos anestésicos, pois pode potencializar os efeitos da anestesia geral, como resultado numa sedação mais profunda e prolongada, aumento do risco de depressão respiratória e efeitos cardiovasculares imprevisíveis (183).

Apesar da sua eficácia, o uso de cetamina é acompanhado por uma série de efeitos indesejáveis que podem limitar o seu uso generalizado. Os efeitos adversos mais comuns incluem, sintomas dissociativos como despersonalização e desrealização, e aumento da pressão arterial, sendo necessário uma monitorização adicional, principalmente em doentes com problemas cardiovasculares (183).

Globalmente, a cetamina tem uma classificação variada, dependendo das políticas de controlo de substâncias em cada país. Nos Estados Unidos da América e na Europa, este fármaco é aprovado para uso médico e a sua venda é controlada, pois apresenta um potencial moderado para abuso (185). Devido ao potencial de abuso, muitos países monitorizam rigorosamente o seu uso fora dos contextos médicos. É o caso da China, onde a cetamina é classificada como uma substância de controlo rigoroso devido ao seu abuso generalizado com fins recreativos (187).

Nos últimos anos, clínicas especializadas, têm surgido em muitos países, oferecendo infusões de cetamina para o tratamento de depressão resistente e outras condições psiquiátricas. Estas clínicas operam de acordo com regulamentações médicas restritas e sob supervisão médica para garantir eficácia e segurança, para evitar situações de abuso. Portanto, quanto à cetamina em si, esta não foi oficialmente aprovada para uso psiquiátrico na maioria dos países europeus, sendo a sua utilização aplicada em *off-label* baseado em evidência científica (185).

O fármaco de cetamina disponível em Portugal, encontra-se na dosagem de 50 mg/ml, sendo uma solução injetável ou para perfusão. Quanto à posologia adequada para a DRT, não se encontra disponível nenhuma informação (188).

### 12.3. Escetamina (intranasal)

A escetamina é o enantiómero S da cetamina, cuja estrutura se encontra representada na figura 12.6. Foi desenvolvida para otimizar o perfil de ação antidepressiva com menos efeitos colaterais dissociativos em relação à cetamina racémica (189). O desenvolvimento clínico da escetamina como antidepressivo acelerou nos anos 2000, à medida que os pesquisadores encontravam soluções para pacientes com depressão resistente ao tratamento (190).

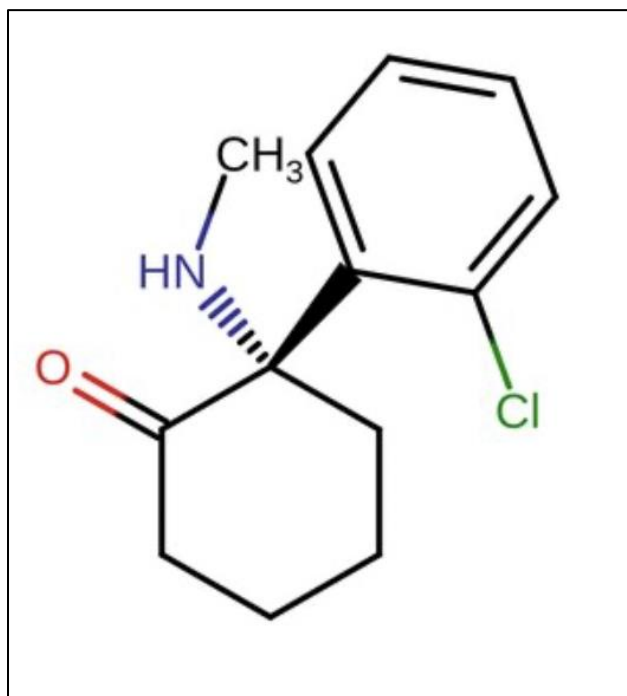


Figura 12.6 - Estrutura química da escetamina. Adaptado de (184).

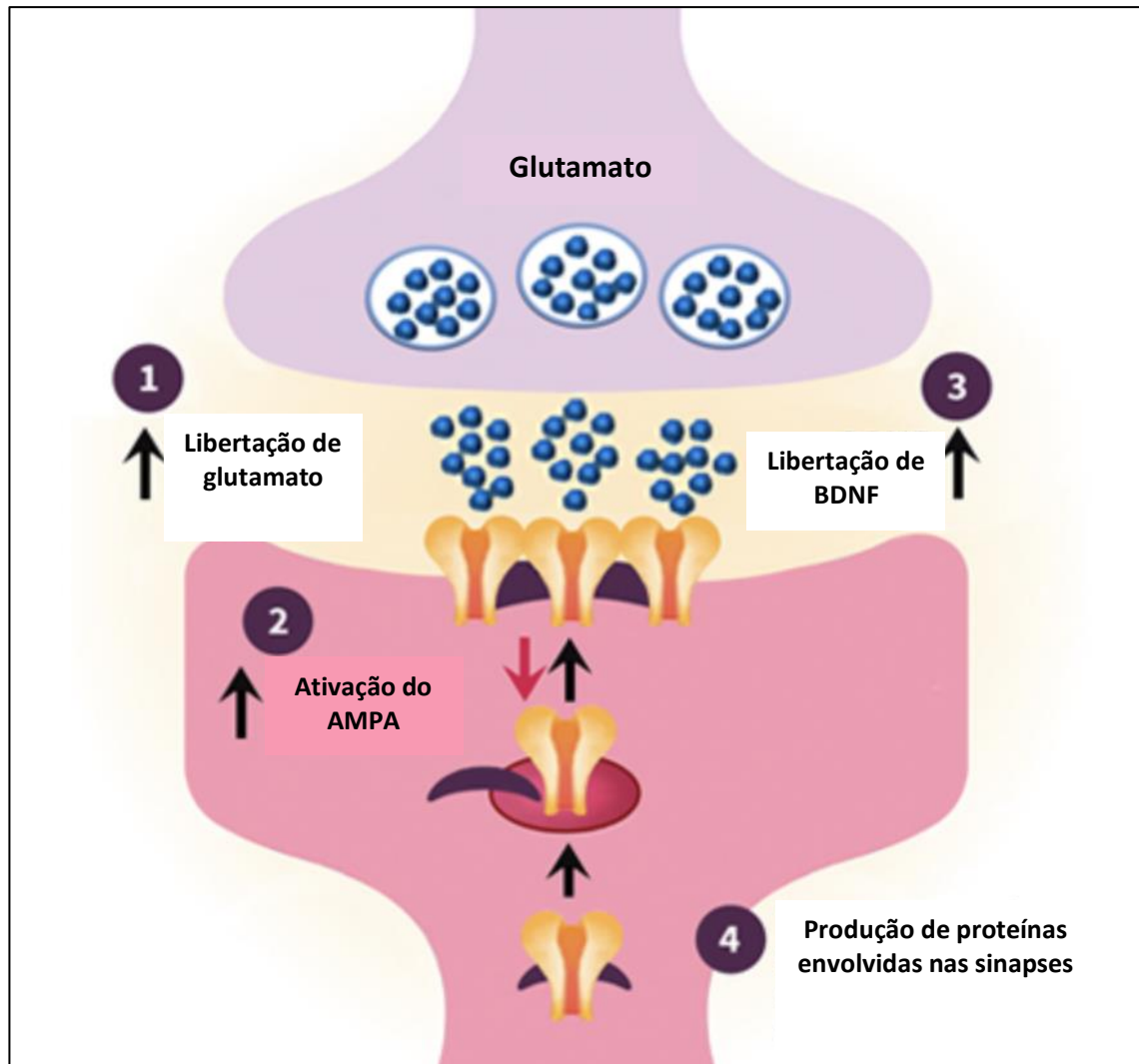
Este fármaco é indicado principalmente para o tratamento da DRT em adultos que não responderam adequadamente a pelo menos dois antidepressivos anteriores. O uso de escetamina, combinado com um antidepressivo oral, mostrou ser eficaz em reduzir rapidamente os sintomas depressivos, muitas vezes em menos de 24 horas após a administração (190). Para além da DRT, a escetamina tem vindo a ser estudada em outros

## Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

contextos psiquiátricos, como o tratamento do transtorno de stress pós-traumático e episódios de depressão associados a tendências suicidas (191).

À semelhança da cetamina, este fármaco é um antagonista não competitivo dos recetores NMDA de glutamato, provocando uma série de mudanças neuroquímicas que influenciam a transmissão de glutamato, e que conduzem à ativação dos recetores AMPA e à libertação de BDNF, envolvido na plasticidade sináptica e neurogénese (figura 12.7) (192).

Este processo de plasticidade é essencial para os efeitos antidepressivos da escetamina, que são rápidos em comparação com antidepressivos convencionais. A escetamina, por outro lado, pode produzir uma resposta antidepressiva significativa dentro de horas, após a administração, o que a torna particularmente útil para o tratamento da depressão resistente ao tratamento e em situações de crise, como a ideação suicida (191).



**Figura 12.7 - Mecanismo de ação da escetamina.** À semelhança do fármaco de cetamina, a escetamina promove a liberação de glutamato na fenda sináptica por ligação aos receptores NMDA de glutamato. Conseqüentemente, ocorre a ativação dos receptores AMPA e a liberação de BDNF, que ativam uma cascata de reações intracelulares que contribuem para a plasticidade neuronal. Adaptado de (8).

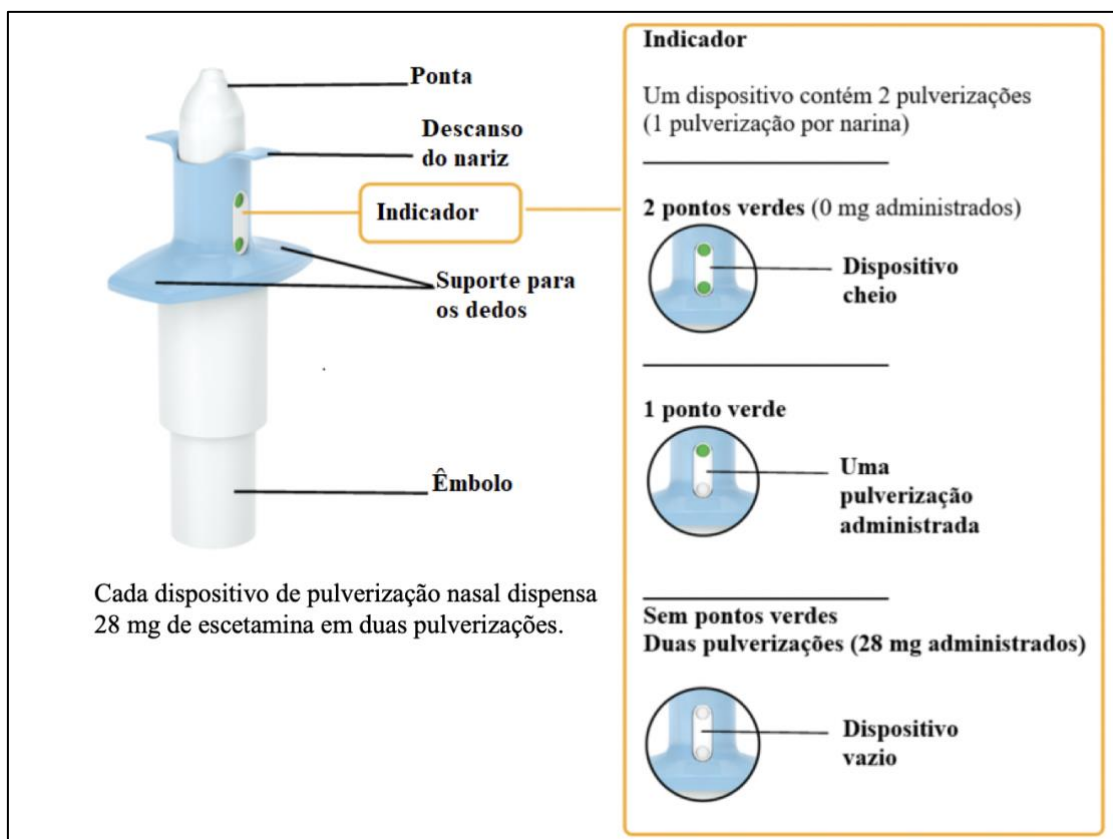
A escetamina, administrada, por via intranasal, apresenta uma rápida absorção, com uma biodisponibilidade de aproximadamente 48%, permitindo o início rápido dos seus efeitos terapêuticos. Após a administração intranasal, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em cerca de 20 a 40 minutos. Este fármaco apresenta um tempo de semivida entre 7 e 12 horas, o que explica a sua rápida eliminação do organismo após a administração, e é metabolizado no fígado, pelas enzimas CYP<sub>3A4</sub> e CYP<sub>2D6</sub>, transformando-as em vários metabolitos, incluindo o norescetamina, que também tem propriedades antidepressivas (192).

## Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

Os fármacos que inibem fortemente as enzimas do citocromo P450, como o cetoconazol, podem aumentar os níveis plasmáticos da escetamina, potencialmente intensificando os seus efeitos terapêuticos e adversos. Já os indutores de enzimas, como a carbamazepina, podem diminuir a concentração de escetamina, reduzindo a sua ação antidepressiva (192). É necessário ter precaução com fármacos que atuem sobre o SNC, devido ao risco de sedação excessiva e com fármacos que afetem a pressão arterial (191,192).

Os efeitos adversos mais comuns da escetamina incluem dissociação, vertigem e aumento da pressão arterial. A dissociação é um efeito característico da escetamina, resultando numa sensação de desrealização ou despersonalização, que pode ser desconfortável para alguns pacientes (192). Outros efeitos adversos relatados incluem náuseas, dor de cabeça e sedação, principalmente em doses mais elevadas ou quando administrada em combinação com outros depressores do SNC (191).

A escetamina foi aprovada para uso clínico, pela FDA, nos Estados Unidos da América em março de 2019, especificamente para o tratamento da depressão resistente (192). No entanto, devido ao seu potencial para abuso e os efeitos adversos associados, a escetamina é classificada como uma substância controlada (191). Noutros países, a escetamina tem recebido aprovações regulamentares semelhantes. Por exemplo, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) também aprovou a escetamina para o tratamento da depressão resistente na forma de spray nasal (190).



*Figura 12.8 - Apresentação do dispositivo intranasal de escetamina (Spravato).* Adaptado de (193).

O nome do dispositivo aprovado pela EMA é denominada por Spravato® (figura 12.8). Cada dispositivo para pulverização nasal contém cloridrato de escetamina, correspondente a 28 mg de substância ativa. A pressão arterial deve ser avaliada antes da primeira dose. Se estiver elevada, os riscos de aumento a curto prazo na pressão arterial e o benefício do tratamento com este medicamento deve ser considerado. Após a administração de Spravato®, a pressão arterial deve ser reavaliada aos 40 minutos aproximadamente e subsequentemente sempre que for clinicamente necessário (193).

As recomendações da dose para a DRT estão representadas nas seguintes tabelas.

*Tabela 12.1 - Posologia recomendada para Spravato em adultos <65 anos com DRT. Adaptado de (193).*

<b>Fase de indução</b>	<b>Fase de manutenção</b>
<p><b>Semanas 1-4:</b> Primeiro dia, uma dose: 56 mg</p> <p>Doses subsequentes: 56 mg ou 84 mg duas vezes por semana</p>	<p><b>Semanas 5-8:</b> 56 mg ou 84 mg uma vez por semana</p> <p><b>A partir da Semana 9:</b> 56 mg ou 84 mg a cada duas semanas ou uma vez por semana</p>
A evidência de benefício terapêutico deve ser avaliada no final da fase de indução para determinar a necessidade da continuação do tratamento.	A necessidade de tratamento continuado deve ser reexaminada periodicamente.

*Tabela 12.2 - Posologia recomendada para Spravato em adultos ≥ 65 anos com DRT. Adaptado de (193).*

<b>Fase de indução</b>	<b>Fase de manutenção</b>
<p><b>Semanas 1-4:</b> Primeiro dia, uma dose: 28 mg Doses subsequentes: 28 mg, 56 mg ou 84 mg duas vezes por semana, todas as alterações de dose devem ser feitas em incrementos de 28 mg</p>	<p><b>Semanas 5-8:</b> 28 mg, 56 mg ou 84 mg uma vez por semana, todas as alterações de dose devem ser feitas em incrementos de 28 mg</p> <p><b>A partir da Semana 9:</b> 28 mg, 56 mg ou 84 mg a cada duas semanas ou uma vez por semana, todas as alterações de dose devem ser feitas em incrementos de 28 mg</p>
A evidência de benefício terapêutico deve ser avaliada no final da fase de indução para determinar a necessidade da continuação do tratamento.	A necessidade de tratamento continuado deve ser reexaminada periodicamente.

Após a melhoria dos sintomas depressivos, o tratamento é recomendado durante pelo menos 6 meses (193).

#### 12.4. Dextrometorfano

O dextrometorfano foi inicialmente, desenvolvido na década de 1950 como um antitússico, ou seja, um medicamento destinado a suprimir a tosse. Este fármaco foi desenvolvido como substituto da codeína, um opiáceo também com propriedades antitússicas, mas com risco de dependência e abuso, e rapidamente se tornou num xarope de venda livre devido à sua eficácia e ao seu perfil de segurança mais favorável em comparação com a codeína. No entanto, também demonstrou efeitos psicoativos em doses mais altas, levando a estudos sobre o seu potencial em outras áreas terapêuticas (194).

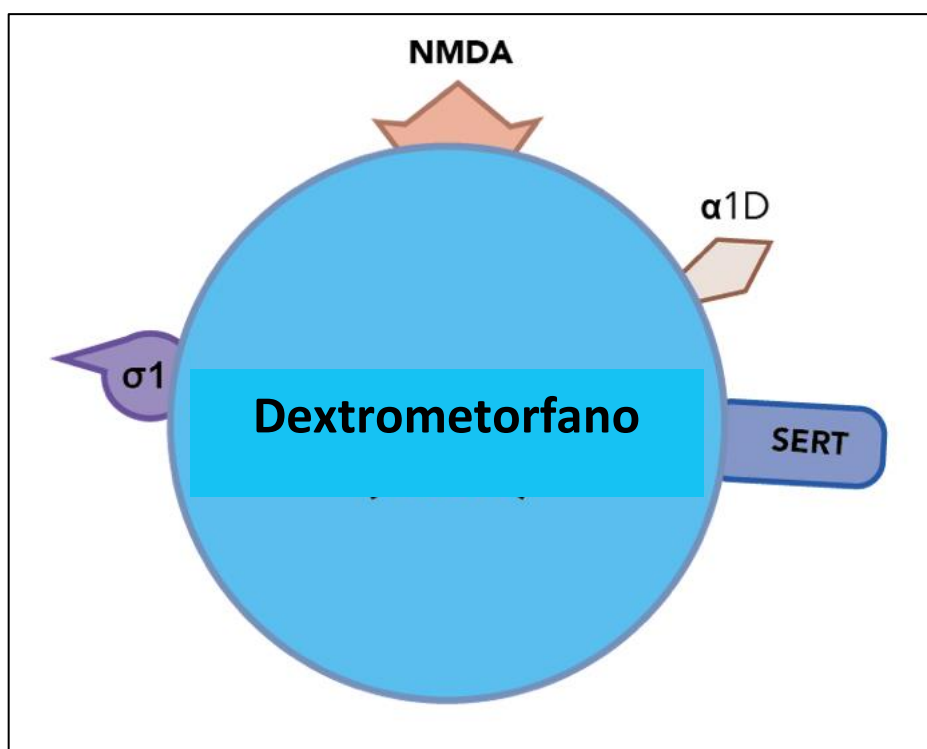
Na década de 1990, reconheceu-se as propriedades farmacológicas deste fármaco no tratamento da depressão resistente ao tratamento (195). O seu mecanismo de ação envolve a modulação dos recetores NMDA de glutamato, sendo este um antagonista não competitivo. Ao inibir estes recetores, o dextrometorfano facilita a libertação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato e a dopamina, o que pode contribuir para os seus rápidos efeitos antidepressivos (194).

Este fármaco atua como um inibidor da recaptção de serotonina, o que se torna relevante pelas suas propriedades psicoativas e antidepressivas, visto que a falta de serotonina na fenda sináptica é a principal causa da doença depressiva (196).

Além disso, o dextrometorfano apresenta propriedades agonistas nos recetores  $\sigma_1$ , que desempenham um papel neuroprotetor e de modulação de neurotransmissores. A estimulação destes recetores promove a plasticidade sináptica, aspeto crítico na recuperação de circuitos neuronais afetados pela depressão (195).

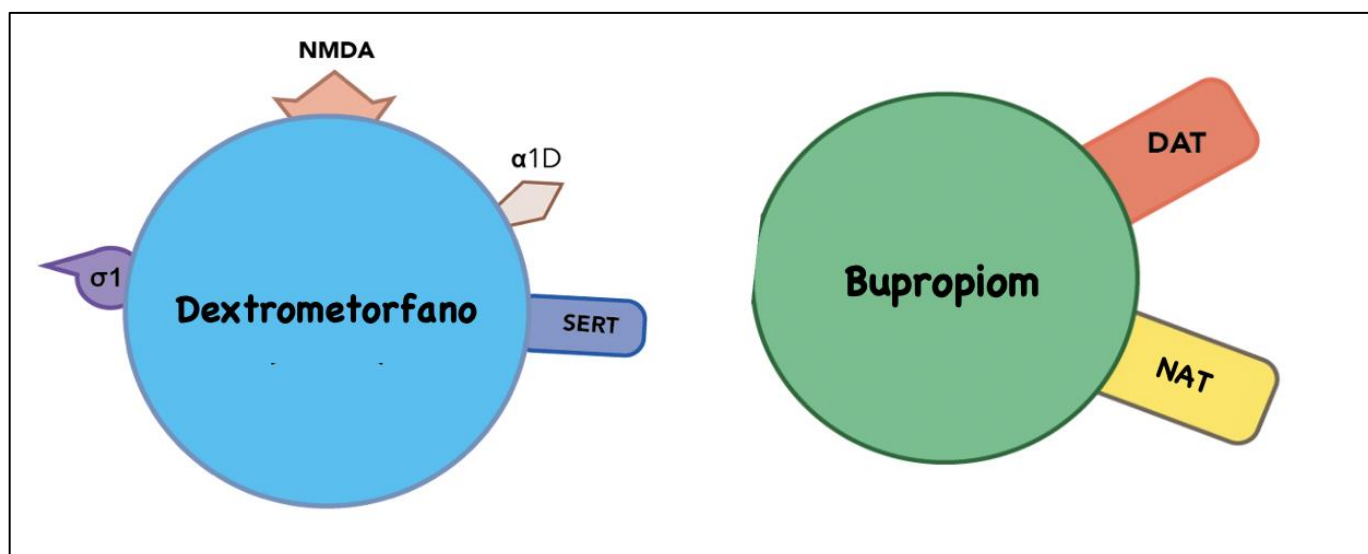
O dextrometorfano pode atuar sobre os recetores adrenérgicos  $\alpha_1$ , promovendo efeitos de vasoconstrição, aumento da pressão arterial e efeitos sobre o sistema cardiovascular. Embora o impacto sobre os recetores  $\alpha_1$  não seja o principal mecanismo de ação do fármaco, a sua interação pode ser responsável por efeitos simpaticomiméticos, como agitação e taquicardia, quando administrado em doses mais altas (196).

O mecanismo de ação do dextrometorfano está esquematizado na figura 12.9.



*Figura 12.9 - Mecanismo de ação do dextrometorfano.* O dextrometorfano interage com os recetores NMDA de glutamato, promovendo a libertação de glutamato. Além disso, ele atua sobre o transportador de serotonina, inibindo a recaptção de serotonina. Este fármaco é ainda, agonista dos recetores  $\sigma_1$  (responsáveis pela neuromodulação) e agonista indireto dos recetores  $\alpha_1$  adrenérgicos. Adaptado de (197).

A descoberta do seu potencial como tratamento da depressão levou ao desenvolvimento de formulações combinadas, como é o de dextrometorfano com bupropiom, que surgiu no início do ano 2020. Esta combinação foi projetada para aproveitar os efeitos sinérgicos dos dois fármacos, visto que o dextrometorfano atua como antagonista dos recetores NMDA e modulador dos recetores  $\sigma_1$ , e o bupropiom inibe a recaptção de dopamina e noradrenalina, aumentando assim, a eficácia antidepressiva e reduzindo o risco de abuso associado ao dextrometorfano. A aprovação desta combinação foi concluída pela FDA, em 2022 (figura 12.10) (198).



*Figura 12.10 - Mecanismo de ação do dextrometorfano e do bupropiom.* O bupropiom é um antidepressivo atípico que inibe a recaptação de noradrenalina e dopamina, através da sua ligação aos transportadores específicos destes neurotransmissores, que são o NAT e o DAT. Este mecanismo de ação em conjunto com os mecanismos de ação do dextrometorfano, descritos na figura 12.9., permitem uma maior eficácia no tratamento da depressão resistente. Adaptado de (197).

O uso de dextrometorfano e bupropiom é interessante devido à sua elevada eficácia, com perfil semelhante a outros antidepressivos de ação rápida, como a escetamina, mas com um mecanismo de ação diferenciado e potencialmente menos violento em efeitos dissociativos. Além do mais, o bupropiom ao inibir a enzima CYP2D6, inibe o metabolismo de dextrometorfano, garantindo assim, uma maior biodisponibilidade e prolongamento dos efeitos antidepressivos (199).

Em termos de segurança, o dextrometorfano tem um perfil favorável quando administrado dentro de doses terapêuticas apropriadas. Os efeitos indesejáveis mais comuns incluem tonturas, náuseas, fadiga e sonolência (195).

Embora este fármaco isoladamente possa ter um potencial de abuso, especialmente em doses elevadas, este risco é significativamente minimizado na combinação com o bupropiom (194).

O dextrometorfano é metabolizado, principalmente, pelo CYP2D6 no fígado, sendo convertido no seu metabolito ativo, a dextrorfano. Portanto qualquer medicação que iniba ou induza o CYP2D6 pode afetar significativamente as concentrações deste

fármaco no organismo. Os inibidores potentes do CYP2D6, como é o caso da fluoxetina e da paroxetina, podem amplificar os efeitos do dextrometorfano, aumentando o risco de efeitos adversos como síndrome serotoninérgica. Por outro lado, a combinação com bupropiom, que também é um inibidor da enzima, pode aumentar a biodisponibilidade do fármaco de forma controlada (199).

O uso simultâneo de dextrometorfano com inibidores da MAO é contraindicado, pois pode resultar numa acumulação excessiva de serotonina no SNC, levando à síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal (200).

A interação de dextrometorfano com antidepressivos, como ISRS e IRSN devem ser monitorizadas de perto para evitar sobreposição de efeitos adversos (195). Os fármacos anticonvulsivantes, como carbamazepina e fenitoína, que são indutores do CYP3A4, podem aumentar a taxa de metabolismo do dextrometorfano, reduzindo a sua eficácia terapêutica (194). A utilização de outros fármacos para fins recreativos que afetam o SNC, como o álcool e os opioides, podem aumentar os efeitos psicoativos e o risco de toxicidade, contribuindo para uma potencial depressão respiratória e comprometimento cognitivo quando o dextrometorfano é combinado (198).

O dextrometorfano é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, após a administração oral. No entanto, devido ao seu extenso metabolismo de primeira passagem hepática, apenas uma pequena fração da dose administrada entra na circulação sistêmica como dextrometorfano inalterado (194). Após a absorção, o dextrometorfano é amplamente distribuído pelos tecidos, com elevada afinidade pelo SNC onde exerce os seus principais efeitos farmacológicos (195). O dextrometorfano é metabolizado geralmente no fígado pelo CYP2D6, e convertido no metabolito ativo, a dextrorfano. A atividade do CYP2D6 é variável, resultando em metabolizadores lentos e rápidos. Os metabolizadores rápidos convertem de imediato o dextrometorfano no seu metabolito ativo, enquanto os metabolizadores lentos apresentam maior exposição ao dextrometorfano inalterado, o que pode contribuir para o risco de efeitos indesejáveis (199).

O tempo de semivida do dextrometorfano varia entre 2 e 4 horas em metabolizadores rápidos, e pode ser significativamente prolongada em metabolizadores lentos, chegando a 20 horas ou mais (198).

## Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

Nos Estados Unidos da América, a combinação de dextrometorfano com bupropiom para o tratamento da depressão resistente foi aprovada pela FDA, em 2022, sob o nome comercial de Auvelity® (194). Embora o dextrometorfano em doses terapêuticas seja de venda livre em muitos países, o seu potencial de abuso tem conduzido a uma regulamentação mais restrita, visto que em doses elevadas este fármaco pode produzir efeitos dissociativos e alucinogénicos. Em países como a Nova Zelândia e a Austrália, a venda de dextrometorfano é restrita, e o medicamento só pode ser adquirido com receita médica, dependendo da dosagem (200).

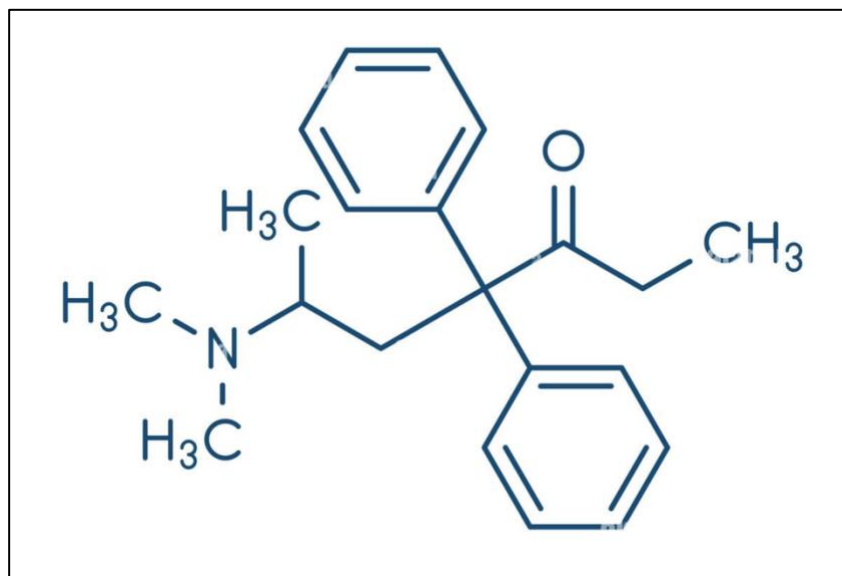
Segundo informações da EMA, este fármaco ainda não se encontra comercializado na Europa.

*Tabela 12.3 - Posologia recomendada de Auvelity® para o tratamento da depressão resistente. Adaptado de (194,198,199).*

<b>Dose inicial</b>	1 cápsula 1x dia	45 mg dextrometorfano + 105 mg bupropiom
<b>Ajuste de dose (após uma semana)</b>	2 cápsulas por dia (manhã + noite) - máximo	90 mg dextrometorfano + 210 mg bupropiom
<b>Dose manutenção</b>	1 ou 2 cápsulas no máximo	Dependente da resposta do doente

### 12.5. Esmetadona

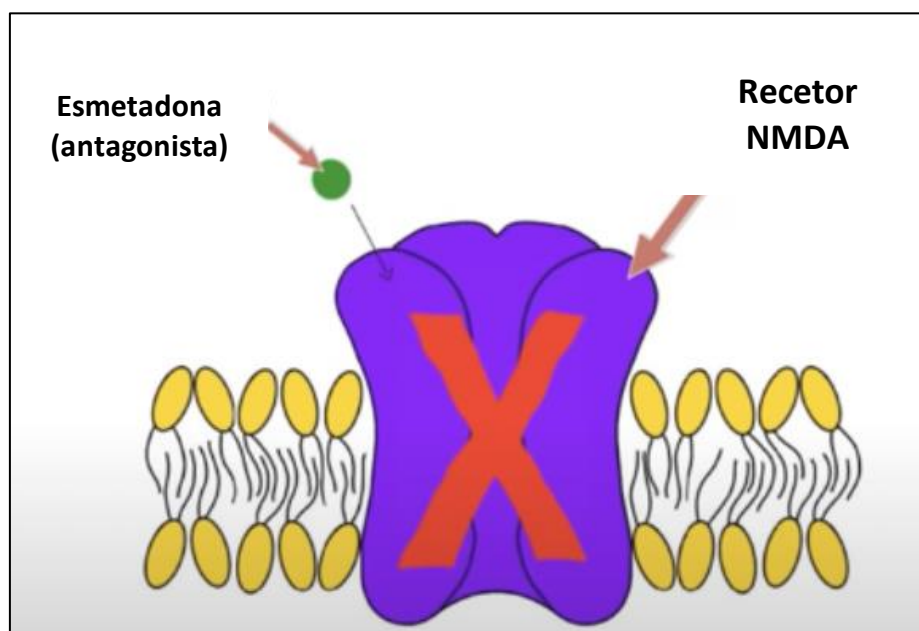
A metadona foi desenvolvida pela primeira vez na década de 1960 na Alemanha, originalmente para uso como analgésico opioide. Posteriormente, este fármaco foi introduzido na prática clínica como um tratamento para a dor e como antídoto de síndrome de abstinência. A esmetadona surgiu como um isómero específico da metadona (figura 12.11), tendo sido identificada e estudada, mais tarde, pelas suas propriedades antidepressivas e neuromoduladoras (201).



*Figura 12.11 - Estrutura química do fármaco original da esmetadona – metadona. Adaptado de (202).*

A esmetadona começou a chamar a atenção na década de 2000, quando se investigou as suas propriedades, além da analgesia e tratamento de dependência (203). Mas só a partir da década de 2010, a esmetadona começou a ser estudada em ensaios clínicos para a depressão resistente. Atualmente, este fármaco é reconhecido como uma potencial alternativa para esta doença, e diversas pesquisas continuam a explorar o seu papel e eficácia no tratamento da condição (204).

Como referido anteriormente, a esmetadona é um isómero da metadona, que comparada com o seu isómero racémico, apresenta menos afinidade pelos recetores opioides e atua principalmente como antagonista dos recetores NMDA de glutamato (figura 12.12). Ao inibir estes recetores, provoca uma modulação da resposta excitatória de glutamato que se encontra frequentemente alterada em doentes deprimidos (205). A redução da atividade glutaminérgica, irá potenciar uma reorganização das conexões sinápticas no cérebro, o que é crucial para restaurar a função neuronal dos doentes (203). Além disso, a esmetadona pode ser responsável por estabilizar o humor e reduzir a hiperatividade neuronal associada à depressão (204).



**Figura 12.12 - Mecanismo de ação da esmetadona.** A esmetadona é um fármaco antagonista dos receptores NMDA de glutamato. Ao inibir estes receptores, promove uma maior liberação de glutamato na fenda sináptica, e conseqüentemente, uma reorganização da função neuronal. Adaptado de (206).

Embora a esmetadona possa ser eficaz em alguns pacientes, também apresenta um perfil de segurança que deve ser cuidadosamente monitorizado. Os potenciais efeitos adversos incluem sintomas de depressão respiratória, sedação e efeitos relacionados com o SNC (207).

A esmetadona pode interagir com várias classes de fármacos devido ao seu envolvimento no metabolismo hepático. Este fármaco é geralmente metabolizado pelo CYP<sub>2D6</sub>, portanto medicamentos que inibam ou induzam a atividade desta enzima, podem alterar significativamente a concentração de esmetadona no organismo, aumentando o risco de toxicidade ou diminuindo a sua eficácia (205).

Como a esmetadona tem uma baixa afinidade para os receptores opioides, o uso concomitante com opioides ou substâncias que deprimem o SNC, como benzodiazepinas ou álcool, pode aumentar o risco de depressão respiratória e sedação. O uso combinado com outros antagonistas de NMDA, como a cetamina, também pode intensificar os efeitos psicotrópicos (204).

Após a administração oral de esmetadona, esta é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, atingindo concentrações plasmáticas máximas em poucas horas. A biodisponibilidade oral é alta, tornando-a numa opção viável para administração em tratamentos crônicos de depressão resistente. Devido à sua natureza lipofílica, a esmetadona distribuiu-se amplamente pelos tecidos, incluindo o cérebro (207).

O tempo de semivida da esmetadona é relativamente longo, permitindo uma administração simples e menos frequente (201).

Nos Estados Unidos da América, o uso de esmetadona para o tratamento da depressão resistente ainda está em fase experimental, e a sua aprovação pela FDA encontra-se pendente, dependendo dos resultados de ensaios clínicos em curso (203). Já na União Europeia, este fármaco enfrenta processos de regulamentação semelhantes, uma vez que os órgãos reguladores exigem evidências robustas de eficácia e segurança antes de aprová-lo para o uso generalizado. Assim sendo, a esmetadona é geralmente considerada como uma substância controlada, e a sua biodisponibilidade é limitada a ensaios clínicos ou contextos de pesquisa (205).

O processo de legalização da esmetadona é influenciado pela crescente preocupação com a crise de fármacos opioides, e, portanto, as autoridades reguladoras têm vindo a avaliar cuidadosamente o balanço entre o potencial terapêutico da esmetadona para a depressão resistente e os riscos de abuso e dependência (204).

Até ao momento, não existe um nome comercial oficialmente aprovado para a esmetadona, uma vez que esta se encontra ainda em fase de testes clínicos e a aguardar aprovação final pelas agências reguladoras.

Segundo um estudo clínico, realizado em 2023, utilizaram-se doses mais baixas para minimizar o risco de efeitos adversos e reduzir o potencial de dependência. As dosagens em ensaios clínicos geralmente começam em doses baixas, como 20 mg a 40 mg, e podem ser ajustadas se necessário (203).

### **12.6. Dietilamida do ácido lisérgico**

O dietilamida do ácido lisérgico (LSD) foi sintetizado acidentalmente pela primeira vez, em 1938, pelo químico suíço Albert Hofmann, sendo que em 1943, detetou

os seus efeitos psicadélicos através de ensaios clínicos. Este evento marcou o início do interesse científico no LSD como um potencial agente terapêutico, com pesquisas subsequentes sobre o seu uso no tratamento de diversas condições psiquiátricas, incluindo depressão, ansiedade e dependência de substâncias (208).

Durante as décadas de 1950 e 1960, o LSD foi amplamente estudado pela sua capacidade de induzir estados alternados de consciência, fazendo com que muitos psiquiatras da época acreditassem nas propriedades valiosas deste fármaco no tratamento de transtornos mentais. No entanto, com o aumento do uso recreativo do LSD, a percepção pública e governamental em relação a este fármaco mudou drasticamente, levando à sua ilegalização em muitos países no final da década de 1960 (209).

O interesse científico no LSD ressurgiu no final dos anos 1990 e no início dos anos 2000, com o surgimento de estudos avançados focados no potencial terapêutico, especialmente no tratamento de condições resistentes, como a depressão e a perturbação de stress pós-traumático (210). A sua estrutura química encontra-se representada na figura 12.13.

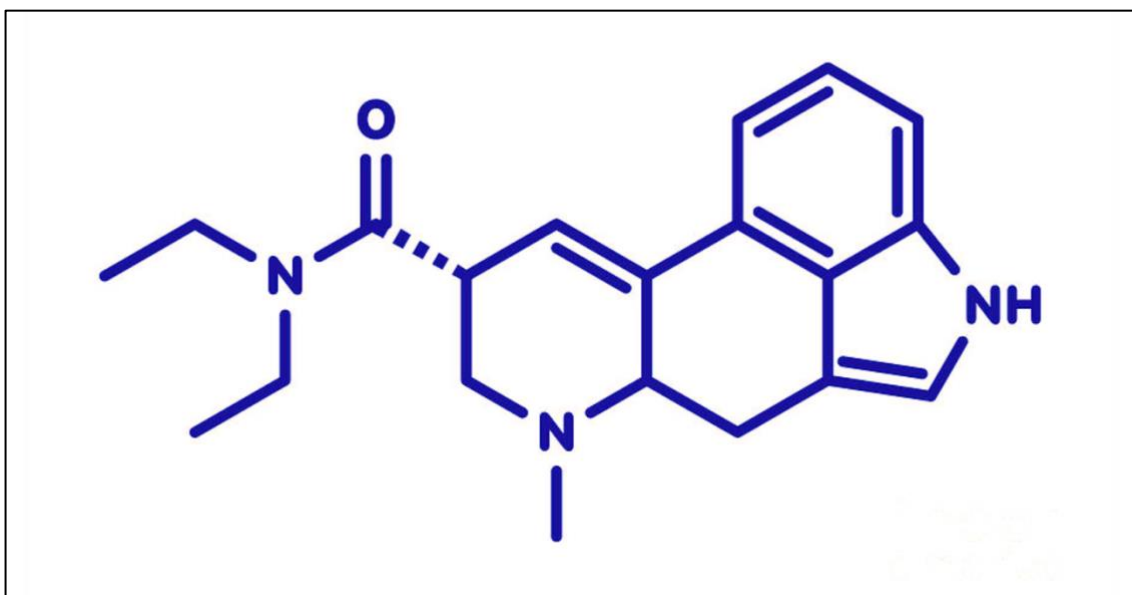


Figura 12.13 - Estrutura química do LSD. Adaptado de (211).

O LSD atua primeiramente como um agonista parcial dos recetores serotoninérgicos, especificamente nos recetores 5-HT<sub>2A</sub> (figura 12.14), que são essenciais nos seus efeitos psicadélicos. A ativação destes recetores pelo LSD potencia uma cascata de sinalizações intracelulares que resultam em alterações na percepção, cognição e humor,

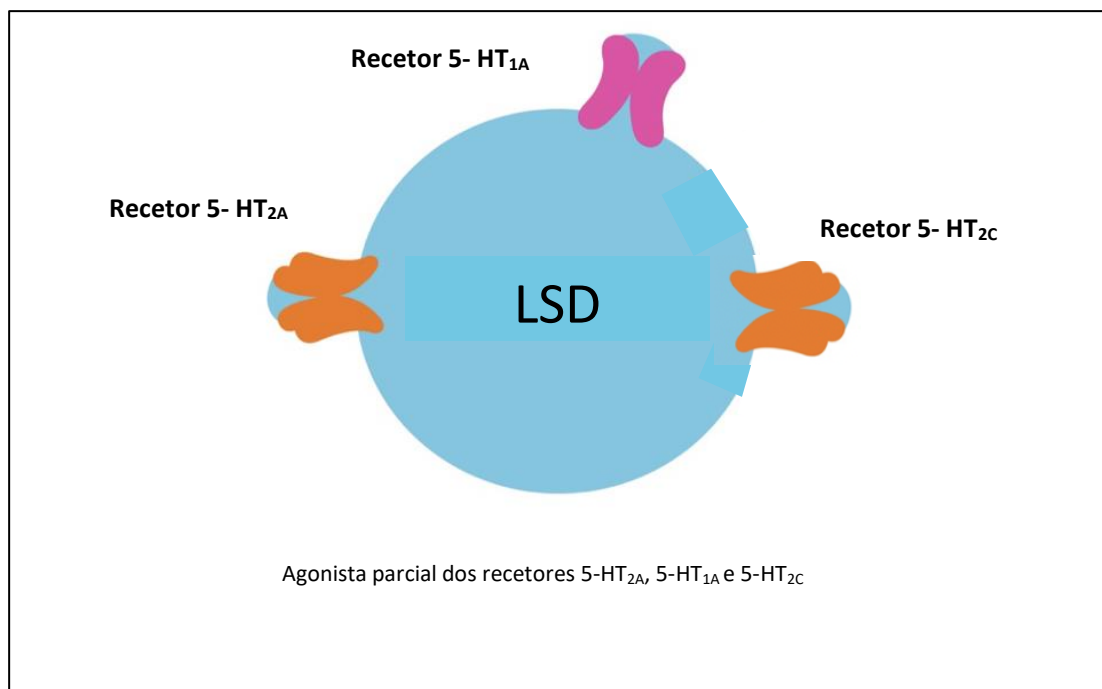
sendo estes efeitos especialmente importantes no contexto de tratamento da depressão resistente (212).

Este fármaco atua sobre outros recetores de serotonina como, o 5-HT<sub>1A</sub> e o 5-HT<sub>2C</sub>, estando associados à redução de ansiedade e melhoria do humor e às mudanças no controlo de emoções e comportamentos, respetivamente (209).

Além do impacto nos recetores de serotonina, o LSD influencia a neuroplasticidade, promovendo a criação de novas conexões neuronais e aumentando a flexibilidade das redes cerebrais. Ao aumentar a plasticidade cerebral, este fármaco pode auxiliar os doentes a romper com padrões de pensamentos negativos e adotar novas perspetivas cognitivas e emocionais (210).

Outro aspeto relevante do mecanismo de ação do LSD, é a sua capacidade de alterar a rede de modo padrão (DMN), que se encontra ativa durante o repouso e que é associada a pensamentos introspetivos e autorreferenciais. O LSD ao reduzir esta atividade, permite com que os pacientes se distanciem de padrões de pensamento autorreferenciais e favorecendo uma maior conexão com o presente (208).

O LSD pode ainda atuar sobre os sistemas dopaminérgico e glutamatérgico, que estão envolvidos na regulação do humor e da motivação. Sendo assim, esta combinação de ações em múltiplos sistemas neuroquímicos, torna o LSD um fármaco promissor para o tratamento da depressão resistente (213).



**Figura 12.14 - Interação do fármaco LSD com os receptores de serotonina.** O LSD atua como agonista parcial nos receptores de serotonina específicos, como o 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>. A ativação destes receptores, potencia uma cascata de sinalizações intracelulares, responsáveis à redução de ansiedade e melhoria do humor. Adaptado de (214).

Este fármaco, quando administrado num ambiente controlado e com supervisão adequada, é considerado seguro. Os principais efeitos adversos reportados são ansiedade aguda e desconforto emocional. Muitas vezes, estes episódios podem incluir sentimentos de pânico ou confusão, mas são geralmente transitórios (208). Em relação à toxicidade física, o LSD é considerado uma substância com baixo risco de overdose fatal, quando utilizado em doses terapêuticas (210). Embora o LSD tenha um perfil de segurança favorável em ensaios controlados, alguns efeitos adversos leves como dores de cabeça, tonturas, náuseas e fadiga podem ocorrer (212).

A combinação de LSD com antidepressivos que atuem no sistema de serotonina, como é o caso dos ISRS, pode reduzir os efeitos psicadélicos do LSD, exigindo assim, um ajuste da medicação ou a interrupção dos ISRS antes da administração de LSD (209). O uso concomitante de IMAO com este fármaco é contraindicado, visto que esta combinação pode provocar um aumento do risco de síndrome serotoninérgica, que pode envolver sintomas como agitação, confusão, hipertensão e tremores (213). Outros fármacos, como benzodiazepinas e antipsicóticos, podem ser usados para mitigar os efeitos agudos do LSD, especialmente em casos de ansiedade relatados durante a

terapêutica. No entanto, estes fármacos podem comprometer a eficácia do LSD, diminuindo os seus efeitos psicadélicos (208).

O LSD é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal após administração oral. O início dos seus efeitos ocorre geralmente entre 30 e 60 minutos após a ingestão, atingindo um pico de concentração máxima em cerca de 2 a 3 horas. A biodisponibilidade deste fármaco é elevada, permitindo assim, que uma quantidade significativa do fármaco entre na circulação sistémica (212). O metabolismo do fármaco ocorre principalmente no fígado através da enzima CYP<sub>3A4</sub> (210). A distribuição do LSD no organismo é ampla, atravessando facilmente a barreira hematoencefálica, permitindo a sua ação farmacológica nos recetores do SNC (209).

Este fármaco apresenta um tempo de semivida relativamente longo, entre 3 e 5 horas, dependendo do indivíduo (208).

O LSD é considerado uma substância ilegal, sem aprovação médica e com alto potencial de abuso. Nos Estados Unidos da América, o LSD foi proibido em 1968 e, desde então, a sua posse, produção e distribuição são ilegais. Da mesma forma, é proibida em grande parte dos países da Europa, sendo classificada como uma substância controlada em diversas legislações nacionais (208). No entanto, as evidências clínicas recentes sobre o seu potencial no tratamento de depressão resistente estão a promover uma reconsideração destas leis em algumas jurisdições (209).

Em Portugal, o LSD é classificado como uma substância proibida desde 1971, estando incluído na Tabela I-A de substâncias controladas, sob a legislação de combate ao tráfico de drogas e substâncias psicotrópicas (215). No entanto em 2001, Portugal adotou uma abordagem inovadora ao descriminalizar a posse de pequenas quantidades de todas as drogas, incluindo o LSD, para uso pessoal. Apesar dessa política de descriminalização, o uso de LSD para fins médicos ou de pesquisa terapêutica continua a ser restrito (216).

Segundo diferentes estudos, a administração de LSD em ensaios controlados, é realizada semanalmente ou quinzenalmente, em doses de 100 microgramas, podendo variar entre 50 e 200 microgramas, dependendo do contexto clínico e da resposta do doente (208,212).

### 12.7. 3,4-metilenodioximetanfetamina

O 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) (figura 12.15) foi inicialmente sintetizado com o objetivo de desenvolver um agente hemostático, não sendo utilizado até à década de 1970. Posteriormente àquele período, o MDMA começou a ser explorado como uma hipótese na psicoterapia, devido à sua capacidade em induzir sentimentos de empatia, introspeção e redução de ansiedade em pacientes com histórico clínico de condições psiquiátricas (212).

Nos anos de 1980, o MDMA passou a ser amplamente conhecido e usado de forma recreativa, o que acabou por gerar preocupações, conduzindo à sua proibição de comercialização (212).

No entanto, nos anos 2000, houve um renascimento no interesse científico pelo MDMA, particularmente no seu potencial para tratamento da perturbação de stress pós-traumático (PSPT). A *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* tem sido uma das organizações principais no avanço das pesquisas clínicas com MDMA, financiando e conduzindo estudos que demonstram o seu potencial terapêutico (217).

A fase 3 de diversos ensaios clínicos foi um marco importante que consolidou o uso de MDMA em psiquiatria, abrindo caminho para possíveis discussões sobre a sua legalização e aprovação regulatória em vários países (218,219).

Além do PSPT, há interesse no uso de MDMA para o tratamento de outras condições psiquiátricas, como depressão resistente e ansiedade social e generalizada (217). Os estudos que exploram a utilização do MDMA nestas condições são ainda preliminares, mas sugerem que este fármaco pode apresentar efeitos antidepressivos através da restauração cognitiva e emocional (220).

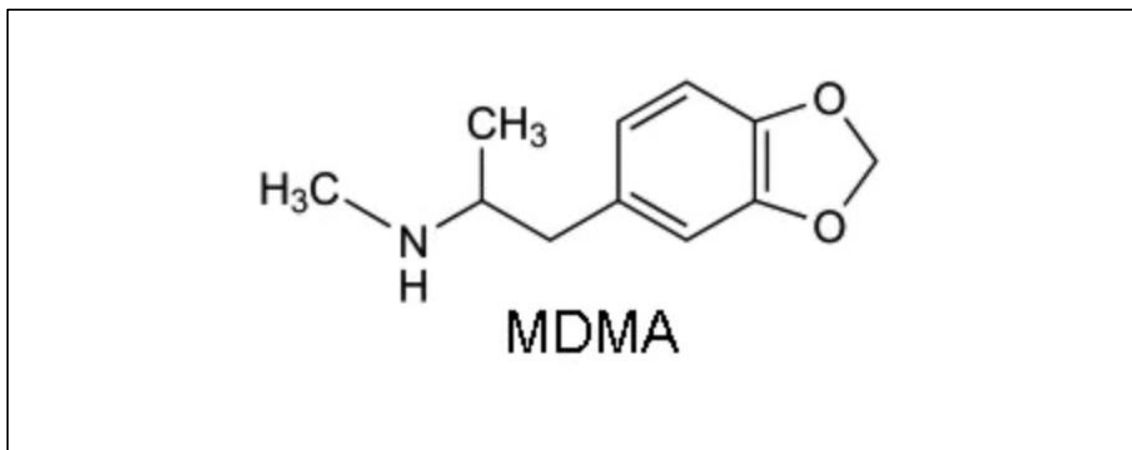


Figura 12.15 - Estrutura química do MDMA. Adaptado de (221).

O MDMA atua principalmente como um agente regulador da liberação de serotonina, noradrenalina e dopamina (figura 12.16 e figura 12.17) (222). A liberação de serotonina está associada a mudanças do humor, como sentimentos empáticos, bem-estar emocional e redução do medo. De certa forma, este mecanismo torna-se numa ferramenta eficaz no tratamento da PSPT, pois permite que os pacientes processem traumas com menor resposta de medo ou ansiedade, o que facilita a psicoterapia (212,217). O aumento da liberação da noradrenalina e dopamina, pode contribuir para uma maior sensação energética, através de sentimentos de motivação, recompensa e vigilância (218).

Outro componente importante do mecanismo de ação de MDMA, é a sua capacidade de aumentar os níveis de ocitocina, facilitando assim, a vinculação emocional e social, o que pode ser particularmente útil no contexto de terapia assistida por MDMA, permitindo aos doentes uma maior sensação de conforto em lidar com lembranças traumáticas (212).

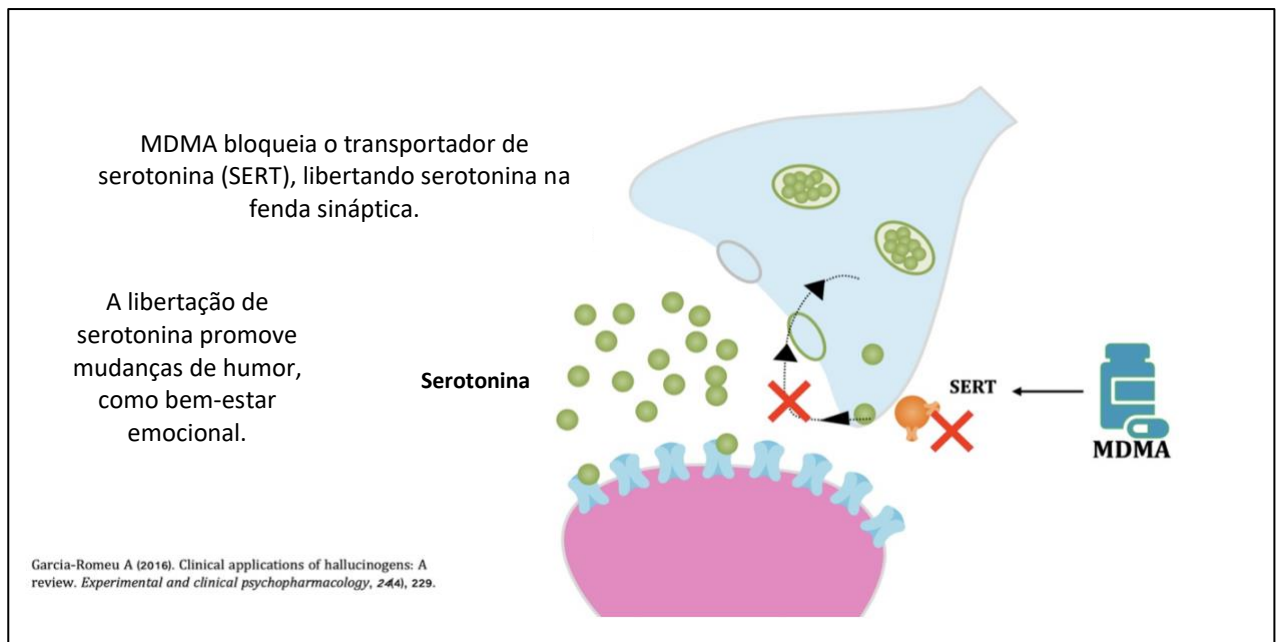


Figura 12.16 - Mecanismo de ação do MDMA sobre os recetores de serotonina. Adaptado de (174).

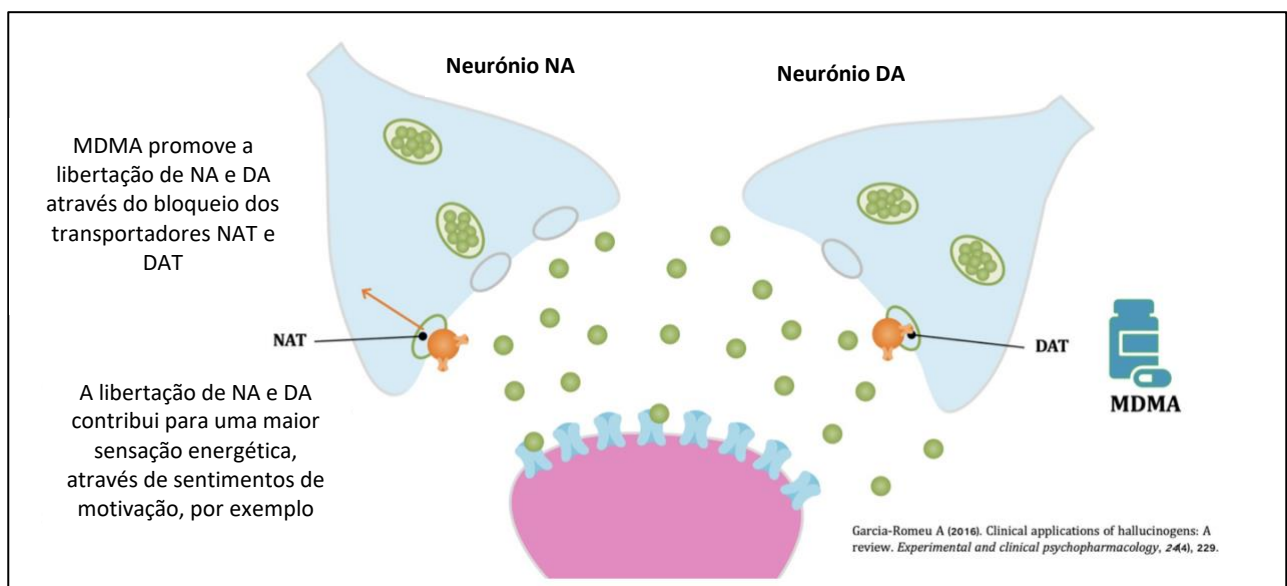


Figura 12.17 - Mecanismo de ação do MDMA sobre os recetores de NA e DA. Adaptado de (174).

Este fármaco pode provocar uma série de efeitos adversos que incluem o aumento da temperatura corporal (hipertermia), resultando em desidratação, desequilíbrios eletrolíticos, e em casos mais graves, falência de múltiplos órgãos (212). Outros efeitos indesejáveis comuns incluem o aumento da pressão arterial, taquicardia e arritmias,

devido à estimulação dos recetores de NA. Além disso, o MDMA pode causar ansiedade, insónias e perda de apetite, durante o período de tratamento, podendo estes estar associados à depleção de 5-HT e DA (210,212).

Quando usado repetitivamente ou em altas doses, este fármaco pode provocar risco de neurotoxicidade, ou seja, a danificação dos neurónios, causando distúrbios cognitivos e de humor a longo prazo (217).

O MDMA apresenta interações farmacológicas importantes, especialmente com medicamentos que atuam no sistema serotoninérgico, como é o caso, dos ISRS, podendo reduzir os efeitos terapêuticos do MDMA. Ao contrário dos ISRS, os IMAO podem conduzir à síndrome serotoninérgica, que se trata de uma condição possivelmente fatal (210,222). Os inibidores da enzima principal pelo metabolismo do MDMA, que é a CYP<sub>2D6</sub>, podem prolongar a exposição do fármaco no organismo, aumentando a toxicidade. Já os indutores desta enzima, podem reduzir a eficácia deste fármaco devido à aceleração do seu metabolismo (212,219).

Por fim, o uso concomitante de MDMA com outras substâncias recreativas, como álcool ou fármacos estimulantes, podem aumentar o risco de cardiotoxicidade e desidratação (223).

Quanto às suas características farmacocinéticas, o MDMA é rapidamente absorvido após administração oral. A sua biodisponibilidade oral é elevada, e os efeitos são sentidos 30 a 60 minutos após a ingestão, com picos máximos de concentração plasmática entre 1 e 3 horas (212,222). Após a sua absorção, este é amplamente distribuído pelos tecidos do corpo, com alta afinidade para o SNC. O MDMA é metabolizado principalmente no fígado, envolvendo enzimas do citocromo P450, especialmente o CYP<sub>2D6</sub>. Como existem variações genéticas no gene do CYP<sub>2D6</sub>, pode haver diferentes concentrações de MDMA no sangue, em diferentes indivíduos (217,223).

A excreção do MDMA ocorre principalmente nos rins, com tempo de semivida variando entre 7 e 9 horas (212).

Nos Estados Unidos da América em 1985, o MDMA foi classificado como um fármaco com alto potencial de abuso e sem uso médico aceite, restringindo severamente o seu uso em contextos de pesquisa científica (217). De forma semelhante, na maioria dos outros países, esta substância é ilegal para uso recreativo. Por exemplo, no Reino Unido,

o MDMA é classificado como um fármaco de controlo rígido, com penalidades severas por posse ou distribuição. Na União Europeia, como é o caso de Portugal, e em países como o Canadá, a substância encontra-se também sob fortes restrições legais (212).

No entanto, nos últimos anos, houve um renascimento do interesse científico no MDMA, especialmente para o uso no tratamento da PSPT e outras condições psiquiátricas resistentes ao tratamento, como é o caso da depressão. A *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* (MAPS), uma organização sem fins lucrativos, tem liderado ensaios clínicos que demonstram a eficácia deste fármaco no tratamento de PSPT (210,219). Em 2017, a FDA dos Estados Unidos da América, designou o MDMA como uma terapia inovadora para o tratamento da PSPT, acelerando assim o seu processo de pesquisa e aprovação reguladora (212,223).

Embora o MDMA continue ilegal para uso recreativo, na maioria dos países, discute-se a sua reclassificação para fins médicos (217).

Outro aspeto importante da terapia assistida com MDMA é que ela é tipicamente administrada em doses controladas, variando, geralmente de 75 a 125 mg por sessão, seguidas de sessões psicoterapêuticas sem a substância. O tratamento ocorre sempre em contexto supervisionado, com acompanhamento cuidadoso (220).

## 12.8. Outros agentes psicadélicos

### 12.8.1. Dimetiltriptamina (DMT)

O Dimetiltriptamina (DMT) é um agente psicadélico natural, encontrado em várias plantas. À semelhança da psilocibina, este fármaco atua como um agonista nos recetores 5-HT<sub>2A</sub>, produzindo, portanto, os considerados efeitos psicadélicos que incluem distorções visuais e auditivas, alterações na perceção do espaço e tempo, e sensações de conexão espiritual (224).

Além da ligação a estes recetores específicos, o DMT interage com outros recetores de serotonina, como o 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>, e tem afinidade para recetores  $\sigma_1$ , estando assim associado a efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios. Sendo assim, este fármaco poderá ter capacidade de formar novas conexões sinápticas, o que é benéfico a longo prazo na saúde mental, ajudando na recuperação de condições como depressão e ansiedade. A função do DMT, a nível fisiológico, não é totalmente compreendida, mas

parece desempenhar um papel crucial em processos fisiológicos relacionados com a regulação do sono, sonhos e experiências de quase-morte (224).

Diversos estudos indicam que este fármaco, quando associado com *ayahuasca*, tem o potencial de aliviar os sintomas depressivos, como o humor, diminuição da ansiedade, redução do isolamento social, redução de sintomas físicos e melhorias na qualidade de sono (225,226).

O DMT é rapidamente metabolizado pela MAO, quando administrado oralmente, razão pela qual é ineficaz quando combinado com inibidores da MAO. Para além destes fármacos, o DMT não deve ser administrado com agentes serotoninérgicos, como os ISRS e os IRNS, com outros agentes psicóticos devido ao risco de exacerbação dos efeitos psicadélicos, nem com outras substâncias psicoativas, como MDMA, cocaína, anfetaminas ou outras drogas recreativas. Quando administrado por via intravenosa ou intranasal, o DMT causa um efeito psicadélico intenso, mas de curta duração, cerca de 5 a 30 minutos. No entanto, o uso oral de DMT pode estar associado a efeitos adversos transitórios, como náuseas, vômitos e aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial (227).

Em Portugal, este medicamento não se encontra comercializado pelas entidades responsáveis.

O DMT é investigado em ensaios clínicos para possíveis aplicações terapêuticas, como no tratamento da depressão. Em contextos de pesquisa, este fármaco pode ser obtido e utilizado sob regulamentações e com licenças específicas para estudo. Na maioria dos países da América do Sul, como o Brasil e o Peru, a *ayahuasca*, que contém DMT, é legal para uso em contextos religiosos e espirituais (228).

### **12.8.2. Mescalina**

A mescalina é um composto alcaloide encontrado naturalmente em certos cactos, e é reconhecido pelos seus efeitos psicadélicos, que incluem alterações da perceção visual, emocional e na perceção do tempo e espaço (229).

Este fármaco atua como agonista nos recetores de serotonina, mais especificamente nos recetores 5-HT<sub>2A</sub>, influenciando o processo de informação sensorial do cérebro, com mudanças significativas na percepção e na experiência consciente. A modulação da sinalização neuronal ocorre da mesma maneira que o fármaco de psilocibina, através da ativação de outros recetores, incluindo o sistema de glutamato (230).

A pesquisa do uso terapêutico da mescalina, em transtornos mentais, ainda se encontra em estudo e é limitada em comparação com outros agentes psicadélicos. É necessário estabelecer ensaios clínicos rigorosos para estabelecer a eficácia e a segurança do fármaco (229).

A mescalina é uma substância controlada, na maioria dos países, e, portanto, é ilegal para uso recreativo. Apenas em contextos religiosos, como nos Estados Unidos da América, o uso do fármaco está legalizado (231). Noutros países, como o Brasil e o Perú, existem legislação que permite o uso de psicadélicos de forma natural, em contextos religiosos (232). Fora destes contextos, o cultivo, a posse e a distribuição são extremamente proibidas, principalmente, em países europeus (233).

### **12.8.3. Ibogaína**

A ibogaína é considerada única em relação a outros psicadélicos, devido ao seu mecanismo de ação complexo e multifacetado. Este fármaco atua como um antagonista dos recetores D<sub>2</sub> e agonista dos recetores 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>3</sub>. A redução na libertação de dopamina contribui para a redução do desejo por substâncias aditivas e pode ajudar a atenuar os sintomas de abstinência. A ação sobre os recetores de serotonina explica os efeitos antidepressivos e ansiolíticos deste fármaco (159).

Para além destes recetores, a ibogaína interage com os recetores  $\sigma_2$ , que estão envolvidos na regulação da função celular e podem desempenhar um papel na modulação do humor (234).

Este fármaco é também um antagonista não competitivo dos recetores NMDA do glutamato, envolvidos na neuroplasticidade e na memória, e agonista dos recetores  $\kappa$  opióides, envolvidos à modulação da dor e às sensações disforias (235).

A ibogaína é, principalmente, administrada por via oral e é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal. Os picos de concentração plasmática ocorrem cerca de 1 a 2 horas, após a administração. Este fármaco é amplamente distribuído pelos tecidos do corpo, incluindo o cérebro, devido à sua lipofilia, pelo que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, alcançando o SNC (236).

A metabolização deste fármaco ocorre através de enzimas hepáticas, como o CYP<sub>2D6</sub>, e por isso, não pode ser administrado com inibidores desta enzima, como os ISRS ou IRSN, quinidina, ritonavir e o bupropiom. A ibogaína pode ainda inibir outras enzimas, como o CYP<sub>2C9</sub> e o CYP<sub>2C19</sub>, o que pode interferir no metabolismo de fármacos que dependem dessas vias, levando a concentrações plasmáticas elevadas e potencial toxicidade, como a varfarina, da fenitoína e do diazepam (234).

A ibogaína pode prolongar o intervalo QT na eletrocardiograma, aumentando o risco de arritmias cardíacas graves, como a Torsades de Pointes. Este efeito está associado à inibição dos canais de potássio cardíacos, responsáveis pela repolarização do coração após cada batimento (237). A nível de efeitos gastrointestinais, este fármaco pode provocar náuseas e vômitos, e ainda diarreia (238). Ele é ainda conhecido por causar alucinações visuais e auditivas intensas, cujo período de ação pode durar várias horas a alguns dias (239). O suor excessivo e os tremores são também observados, após o uso de ibogaína, dependendo da dose e da sensibilidade individual (237).

Nos Estados Unidos da América, a ibogaína é considerada uma substância sem aprovação médica e com elevado potencial de abuso, tornando, assim a sua posse, venda e distribuição ilegais (240). No Canadá, a ibogaína não é especificamente listada como substância controlada, sendo o seu uso regulamentado. No entanto, em 2016, o governo canadiano emitiu um alerta de segurança para o uso deste fármaco, devido a riscos cardíacos associados (241). Em países como França, Bélgica, Dinamarca, Suécia e Suíça, a ibogaína é completamente proibida, devido ao seu reconhecimento de alto potencial de abuso sem valor terapêutico. No entanto, em alguns países europeus, como os Países Baixos, este fármaco não se encontra explicitamente regulamentado, o que permite a aprovação da sua utilização em clínicas privadas (242).

#### 12.8.4. Ayahuasca

A *ayahuasca* é uma bebida psicoativa natural que induz experiências visuais e introspectivas intensas, muitas vezes, usadas em contextos espirituais e terapêuticos (243).

O efeito psicadélico da *ayahuasca* é principalmente atribuído à DMT, um agonista dos recetores 5-HT<sub>2A</sub> no cérebro. No entanto, a DMT normalmente não é ativa, quando administrada por via oral, pois é rapidamente degradada pela MAO, no trato gastrointestinal. Os alcaloides, presentes na bebida, inibem a MAO, permitindo que a DMT atue no SNC, atravessando a barreira hematoencefálica para ligação aos recetores serotoninérgicos (244).

Este fármaco tem vindo a demonstrar eficácia no tratamento de várias condições psiquiátricas, incluindo depressão e ansiedade. Além dos transtornos de humor e stress, a *ayahuasca* tem também sido estudada como uma opção para o tratamento de dependências químicas, ao proporcionar uma mudança na perspetiva pessoal e uma redução nas compulsões associadas ao uso de substâncias (243).

Embora a bebida seja, geralmente, considerada segura quando utilizada em contextos controlados e supervisionados, pode causar efeitos adversos que incluem náuseas, vômitos, aumento da frequência cardíaca e pressão arterial e alterações psicológicas (245).

A *ayahuasca* tem sido usada tradicionalmente por comunidades indígenas da Amazónia em cerimónias espirituais durante séculos. No Brasil, por exemplo, o uso da bebida é legal nestes contextos religiosos específicos (246). Nos países da Europa, a situação da *ayahuasca* varia consideravelmente. Em Espanha, o uso da bebida foi aprovado em algumas organizações religiosas, no entanto, em países como a França e a Suécia, este fármaco é ilegal. Em Portugal, não existem legislações explícitas ou exceções legais claras para o uso religioso ou terapêutico da bebida (247).

## 13. Estratégias adicionais ao tratamento

A DRT é uma condição complexa que afeta uma percentagem significativa de população diagnosticada com depressão *major* (248). Diante da complexidade deste quadro, são necessárias estratégias inovadoras para além da farmacoterapia convencional, nomeadamente as intervenções como a terapia electroconvulsiva (TEC), estimulação magnética transcraniana (EMT) e estimulação do nervo vago (VNS). Além disso, a psicoterapia, incluindo a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e técnicas de *mindfulness*, são essenciais para melhorar os sintomas de DRT, especialmente quando combinadas com intervenções farmacológicas (249,250).

Esta condição continua a ser um enorme desafio devido à sua natureza crónica e à dificuldade em alcançar resultados nos doentes diagnosticados. Portanto, é essencial um tratamento personalizado que combine múltiplas abordagens para abordar tanto as necessidades biológicas como psicológicas da depressão (250,251).

### 13.1. Terapia Eletroconvulsiva

A Terapia Eletroconvulsiva (TEC) envolve a aplicação controlada de impulsos elétricos no cérebro que conduzem uma convulsão breve e monitorizada. O mecanismo de ação desta terapia ainda não é conhecido com exatidão, mas acredita-se que a indução destas convulsões provoca mudanças nas redes neuronais e nos neurotransmissores, como a serotonina, a noradrenalina e a dopamina. Além do mais, a TEC pode promover a neurogénese e a remodelação cerebral, em áreas como a do hipocampo que pode estar afetado pela doença depressiva (248,252).

Na figura 13.1 está esquematizado o funcionamento de uma sessão de terapia electroconvulsiva.



Figura 13.1 - Funcionamento de uma sessão de terapia electroconvulsiva. Adaptado de (253).

Esta terapia é das mais eficazes no tratamento da depressão grave, com estudos a demonstrar taxas de respostas superiores a 80%, em muitos casos. Embora a TEC tenha sido anteriormente estigmatizada, devido à forma de administração, atualmente, as técnicas aplicadas são mais seguras, sendo realizadas sob o efeito de anestesia geral e com fármacos relaxantes musculares, para minimizar o desconforto físico e o risco de complicações (249,250).

Um dos efeitos mais característicos desta terapia envolve a perda temporária da memória que pode incluir uma amnésia retrógrada (perda de memória de eventos

anteriores ao tratamento) e alguns casos, amnésia anterógrada (dificuldade em formar novas memórias) (248).

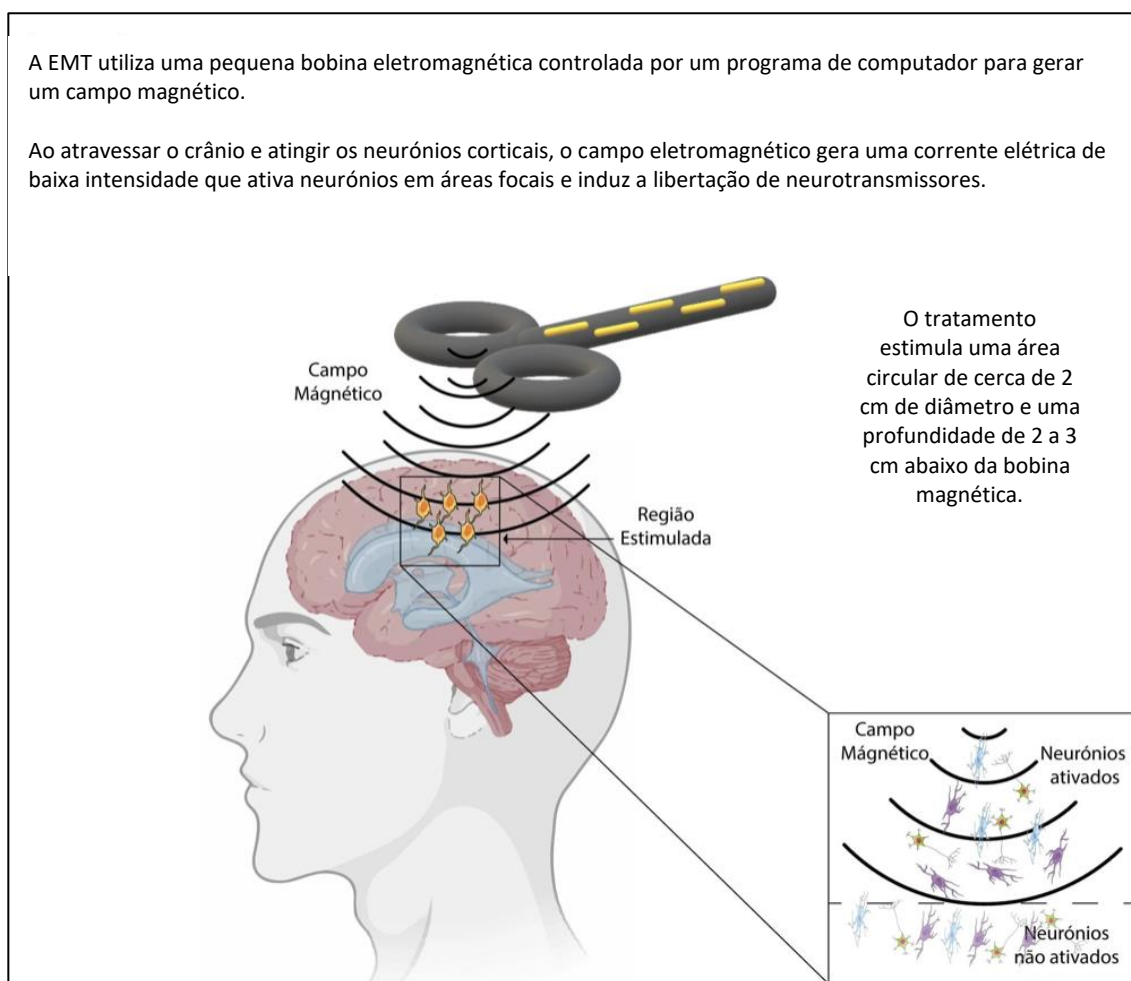
O tratamento é normalmente administrado em séries, com sessões realizadas cerca de duas a três vezes por semana ao longo de várias semanas, até melhoria significativa dos sintomas. Nalguns casos, a TEC de manutenção pode ser sugerida como prevenção de recaídas (248,251).

Embora este tipo de terapia seja eficaz, não é indicada para todos os pacientes. É particularmente requisitada quando há falha noutras formas de tratamento ou em situações de risco iminente, como por exemplo, tendências suicidas. As contraindicações são raras, mas deve-se ter precaução com doentes cardíacos ou neurológicos, ou noutros com condições médicas graves, para não haver risco de complicações no procedimento (250).

### **13.2. Estimulação Magnética Transcraniana**

A EMT recorre a uma bobina magnética posicionada sobre o couro cabeludo para gerar impulsos magnéticos que atravessam o crânio e atingem diretamente o córtex pré-frontal dorsolateral, uma região do cérebro que se encontra frequentemente afetada em doentes com depressão. Esses impulsos induzem correntes elétricas nas células nervosas, estimulando-as a restabelecer a atividade neural normal, principalmente em atividades neurais ligadas ao humor, como a rede de modo padrão (248,252).

Na figura 13.2 está esquematizado o funcionamento de uma sessão de estimulação magnética transcraniana.



*Figura 13.2 - Funcionamento de uma sessão de estimulação magnética transcraniana.*  
Adaptado de (254).

Este tipo de terapia tem apresentado eficácia nos resultados ao tratamento da depressão resistente, com cerca de 30% a 40% de respostas positivas, e cerca de 25% com remissão dos sintomas depressivos após várias semanas de terapia (250).

A vantagem da EMT em comparação com a TEC é que esta não requer anestesia e não provoca convulsões, o que a torna mais acessível e com menos efeitos indesejáveis associados (249).

Os efeitos colaterais mais comuns incluem dores de cabeça, desconforto no couro cabeludo e ocasionalmente, tonturas, sendo que estes efeitos tendem a diminuir após as primeiras sessões. Contrariamente à TEC, esta terapia não provoca perda temporária da memória, e raramente provoca convulsões (248,252).

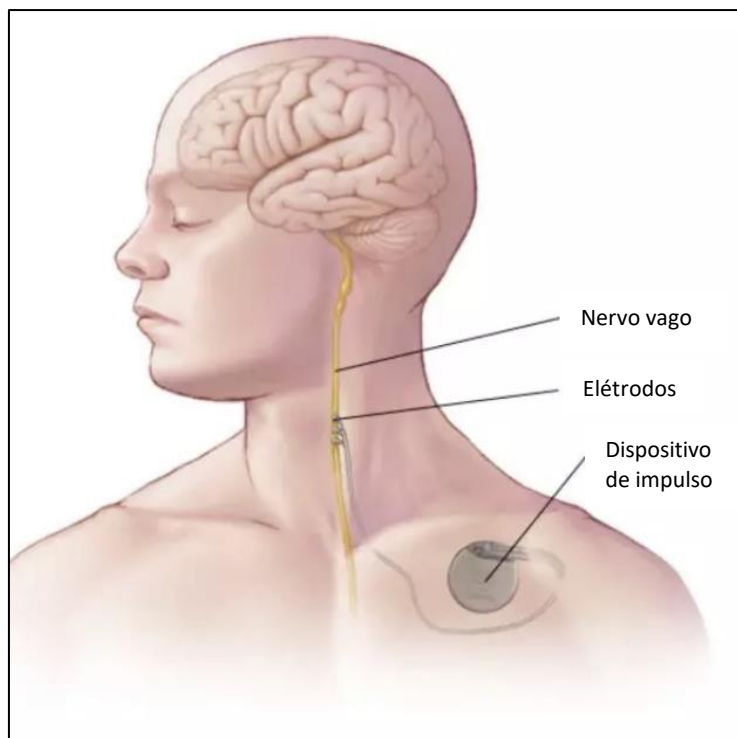
O tratamento com EMT é administrado diariamente, por um período de quatro a seis semanas. Cada sessão tem a duração de cerca dos 30 a 40 minutos e é realizada em regime ambulatorio. O paciente permanece acordado e consciente durante todo o procedimento, sendo normalmente necessárias entre 20 e 30 sessões, dependendo do contexto clínico e da melhoria dos sintomas do doente (251,252).

Após o tratamento inicial, alguns pacientes podem necessitar de EMT de manutenção, especialmente aqueles com risco de recaídas (250).

### 13.3. Estimulação do Nervo Vago

Na VNS, um dispositivo que emite impulsos elétricos periódicos, é implementado sob a pele, no tórax e conectado a um eletrodo no nervo vago esquerdo, localizado no pescoço. Estes impulsos vão estimular o nervo, enviando sinais ao cérebro, especialmente às áreas envolvidas no controle de humor, como o sistema límbico (248,252).

Na figura 13.3 está esquematizado o funcionamento da estimulação do nervo vago.



*Figura 13.3 - Representação ilustrativa do funcionamento da estimulação do nervo vago. O dispositivo de impulso implementado sob a pele, emite impulsos elétricos que atuam juntamente sob o eletrodo colocado no nervo vago. Os impulsos vão estimular o nervo e enviar sinais ao cérebro. Adaptado de (255).*

Embora a VNS, tenha sido originalmente aprovada para o tratamento da epilepsia, também tem vindo a demonstrar eficácia nos pacientes diagnosticados com depressão resistente, com resultados que podem variar entre semanas ou até meses. Esta terapia é requisitada quando o doente não responde a pelo menos quatro tentativas de tratamento antidepressivo e quando falha na resposta a terapias como a TEC e EMT (250).

Esta terapia é considerada relativamente segura, mas pode estar associada a riscos como rouquidão, dor de garganta, tosse e difonia (alteração da voz), devido à estimulação do nervo vago. Outros possíveis efeitos incluem dor no peito ou falta de ar, sendo que estes geralmente diminuem com o tempo ou após ajustes na intensidade de estimulação (251,252).

A VNS é considerada uma terapia de última linha, dada a sua natureza invasiva. É necessária precaução em doentes cardíacos ou com condições que possam ser agravadas através da estimulação do nervo vago (250).

Diferentemente da TEC e da EMT que são realizadas em sessões curtas, a VNS é uma terapia contínua, com um dispositivo implementado, que pode conduzir a um alívio gradual dos sintomas depressivos (249).

#### **13.4. Psicoterapia**

A psicoterapia é conhecida como terapia para doentes com problemas emocionais e mentais. O objetivo consiste em ajudar o indivíduo a compreender e a modificar padrões de pensamento, comportamento e emoções que possam estar a causar sofrimento ou confusão. Portanto, os principais desafios incluem, a exploração e compreensão, o desenvolvimento de habilidades, a mudança de comportamento e o apoio emocional (256).

As várias abordagens terapêuticas possuem as suas técnicas e métodos específicos, como é o caso da psicoterapia cognitivo-comportamental (TCC), que se foca na identificação e mudança de padrões de pensamento negativos e comportamentos disfuncionais (250). Outras correntes psicoterapêuticas incluem, a psicoterapia interpessoal, que enfatiza a melhoria das habilidades interpessoais e a resolução de

problemas relacionais que podem estar a contribuir para a condição do doente (248); a psicoterapia psicodinâmica que explora conflitos inconscientes e experiências passadas; a terapia humanista, que se foca no desenvolvimento pessoal e na autorrealização; e as terapias de *mindfulness* e aceitação, que ajudam os indivíduos a aceitar os seus pensamentos e sentimentos sem julgamentos (249).

Em casos de depressão resistente, a psicoterapia pode ser usada em conjunto com fármacos antidepressivos, para aumentar a eficácia ao tratamento. A TCC é frequentemente recomendada devido à sua eficácia comprovada (250).

A TCC é estruturada e orientada para objetivos que geralmente segue um formato que primeira se foca na identificação de pensamentos distorcidos, como ajudar os doentes a identificar crenças centrais negativas que influenciam os seus pensamentos e comportamentos, e erros cognitivos (250). De seguida, processa-se com uma reconstrução cognitiva, através da reavaliação de pensamentos e o desenvolvimento de pensamentos alternativos, mais realistas e equilibrados (252). A mudança de comportamento verifica-se após algumas sessões, através de técnicas de exposição e prática que são usadas para ajudar o doente a enfrentar a realidade, e através do desenvolvimento das habilidades, útil para resolução de problemas (249).

Para além da depressão, este género de terapia é eficaz no tratamento de outros transtornos mentais, como a ansiedade e fobias, e transtornos alimentares e dependências (251).

### **13.5. Tratamentos em Portugal**

Embora não haja informações específicas sobre as técnicas de estimulação cerebral para depressão resistente ao tratamento em Portugal, foi possível inferir algumas informações a partir de dados disponíveis.

Segundo um estudo publicado no *The Journal of ECT*, em 2021, cujo objetivo principal foi descrever uma perspetiva epidemiológica nacional sobre o uso de ECT em pacientes psiquiátricos hospitalizados, concluiu-se que esta técnica foi utilizada em 879

hospitalizações, em Portugal, entre 2008 e 2015, sendo na maioria em pacientes do género feminino (257).

Portugal tem vindo a implementar cuidados de saúde mental de longo prazo, desde 2017. Segundo um estudo publicado no *International Journal of Social Psychiatry*, em 2023, reconhece-se que existe em Portugal, vários tipos de instalações de cuidados de saúde, incluindo estruturas residenciais e serviços domiciliários, sendo estas infraestruturas projetadas para pacientes com doenças mentais graves, como a DRT. Embora não sejam especificamente focadas em técnicas de estimulação cerebral, essas instalações podem estar envolvidas no cuidado de pacientes com depressões mais graves (258).

A TEC encontra-se amplamente disponível em hospitais universitários e psiquiátricos, como o Hospital de Santa Maria (259). Segundo o Serviço Nacional de Saúde (SNS), o Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) criou uma unidade de terapia electroconvulsiva, dedicada ao tratamento de perturbações psiquiátricas graves e incapacitantes, em 2018. O CHCB tinha como principal objetivo estabelecer a unidade de como uma referência nacional e contribuir para a produção de trabalhos de investigação para a comunidade científica (260).

A EMT encontra-se sobretudo disponível em unidades de saúde privadas, como o Hospital da Luz ou a Fund Champalimaud (261). Em 2023, o Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar Universitário São João (CHUSJ) também dispôs desta técnica terapêutica inovadora (262).

A estimulação do nervo vago é uma abordagem menos comum em Portugal, sendo oferecida apenas em centros muito especializados. Está mais frequentemente envolvida em ensaios clínicos ou em contexto experimental, como no Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC) (263).

Segundo e *Colasanti et al., 2024*, a psicoterapia desempenha um papel crucial quando a depressão não responde adequadamente a tratamentos farmacológicos isolados. Esta pesquisa sublinha que as intervenções psicoterapêuticas, como a TCC e a terapia interpessoal, oferecem estratégias valiosas para a modificação de padrões de pensamento e comportamento, além de melhorar a qualidade de vida dos doentes (264).

Outro estudo de *Bessa et al., 2024*, reforça a importância da integração da psicoterapia com o tratamento farmacológico, podendo esta proporcionar benefícios

## Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

duradouros ao auxiliar os doentes a desenvolver habilidades para enfrentar e gerir os seus sintomas a longo prazo (265).



## 14. Estratégias de prevenção

Uma das estratégias fundamentais para prevenir a depressão resistente é garantir que o tratamento inicial, quando confirmado o diagnóstico, seja adequado. Isso inclui a escolha de antidepressivos apropriados, a adesão ao tratamento durante o tempo necessário para atingir a eficácia completa e ajustes terapêuticos rápidos em caso de resposta insatisfatória (248,266).

A utilização de abordagens psicoterapêuticas combinadas como a TCC, pode prevenir a depressão resistente. Este tipo de terapia pode ajudar os doentes a desenvolver habilidades para lidar com pensamentos negativos e comportamentos disfuncionais, aumentando as chances de uma resposta positiva ao tratamento (252,267).

Um aspecto crucial para evitar a resistência ao tratamento é a monitorização contínua dos sintomas e da resposta terapêutica. A revisão regular do processo e ajustes na medicação ou na psicoterapia pode evitar que os sintomas se agravem e se tornem resistentes (252,266).

Outro tipo de estratégias como o aumento da atividade física, a melhoria da qualidade do sono, a adoção de uma alimentação equilibrada e a redução de stress diários podem ajudar a diminuir a gravidade dos sintomas depressivos e melhorar a resposta ao tratamento. Portanto, a integração de hábitos saudáveis desde o início do tratamento pode evitar a resistência a terapias farmacológicas (252,268).

A presença de comorbidades, em resultado de doenças físicas crónicas ou de abuso de substâncias, podem complicar o tratamento da depressão e aumentar o risco de desenvolvimento de resistência. O tratamento integrado e precoce dessas condições é uma estratégia preventiva eficaz, pois melhora a resposta ao tratamento (252,267).



## **15. Papel do farmacêutico**

O farmacêutico desempenha um papel essencial no tratamento da depressão resistente, particularmente na validação de prescrições, identificação de interações medicamentosas e no suporte contínuo do tratamento. De certa maneira, o farmacêutico ajuda a garantir a segurança e eficácia da farmacoterapia, através do controlo de efeitos adversos e do ajuste de doses, quando necessário. Pode ainda estar envolvido na educação do doente sobre a adesão à terapêutica e nas suas alternativas não farmacológicas (269).

### **15.1. A nível hospitalar**

Em ambientes hospitalares, a experiência e o envolvimento dos farmacêuticos pode melhorar significativamente os resultados do paciente com DRT. Os farmacêuticos hospitalares podem utilizar informações farmacocinéticas para ajudar os médicos na seleção dos regimes posológicos que são mais propensos a beneficiar os doentes com base nas variações genéticas (270).

Além do mais, estes profissionais encontram-se bem posicionados para avaliar possíveis interações medicamentosas e efeitos adversos, o que é particularmente essencial nestes casos de DRT, em que os doentes são polimedicados (270).

Os farmacêuticos hospitalares são essenciais para os modelos de cuidados colaborativos para a monitorização da DRT, isto é, eles trabalham conjuntamente com médicos psiquiatras e outros profissionais de saúde para melhorar os resultados clínicos dos doentes. Desta forma, podem contribuir para o desenvolvimento de sistemas de apoio à decisão clínica (271).

Atualmente, verifica-se o envolvimento dos farmacêuticos na gestão de administração de fármacos inovadores para o tratamento da depressão resistente, como é exemplo, a cetamina e a escetamina intranasal. Assim sendo, estes profissionais podem assumir a responsabilidade de gerir os protocolos destes fármacos, que incluem controlo de dosagens e forma de administração (270).

### **15.2. A nível de ensaios clínicos**

O farmacêutico torna-se essencial nos ensaios clínicos, particularmente na gestão da farmacoterapia, envolvida no tratamento da depressão resistente. As suas responsabilidades focam-se na garantia da dosagem adequada dos fármacos sob investigação, a prevenção de interações medicamentosas e a monitorização dos efeitos indesejáveis (272). Podem, ainda, apoiar na integridade dos ensaios clínicos, através da manipulação dos fármacos sob investigação de acordo com os regulamentos rigorosos, garantindo o armazenamento, preparação e distribuição adequados (273).

### **15.3. Regulamentação e Farmacovigilância**

Na farmacovigilância, o farmacêutico está diretamente envolvido na monitorização contínua dos efeitos adversos e no rastreio da eficácia dos tratamentos utilizados em doentes com DRT. À medida que novas opções são colocadas no mercado, o caso da escetamina intranasal, os farmacêuticos são responsáveis por relatar quaisquer reações consequenciais significativas, para além do papel essencial na identificação de interações medicamentosas e no ajuste de doses, que assegura um menor risco nas populações vulneráveis (274,275).

Além disso, a regulamentação do uso de medicamentos *off-label* para DRT é uma área cujo papel dos farmacêuticos é crucial, visto que asseguram que os tratamentos sejam baseados em evidências e que os protocolos de segurança sejam garantidos (276).

### **15.4. A nível comunitário**

O farmacêutico comunitário é essencial no reconhecimento da DRT, porque, muitas vezes, se trata do primeiro contacto para os doentes que procuram auxílio. Através da escuta ativa e da observação, o farmacêutico pode oferecer opções de tratamento, ajudando a direcionar os doentes para cuidados mais especializados quando necessário (277).

## Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

A educação dos pacientes sobre os medicamentos que estão a utilizar, que inclua, por exemplo, antidepressivos, é uma função que cabe, muitas vezes, ao farmacêutico comunitário. Estes profissionais têm a capacidade de informar sobre a importância da adesão ao tratamento, os potenciais efeitos adversos e as interações medicamentosas (278).

A farmacovigilância é também numa das funções do farmacêutico comunitário. Esta função é crucial para a segurança do doente, pois permite recolher dados sobre a eficácia e segurança dos tratamentos, ajudando na identificação de padrões de efeitos indesejáveis e contribuindo para uma melhoria contínua no cuidado de saúde mental (279).



## 16. Conclusão

A depressão resistente ao tratamento (DRT) continua a ser um enorme desafio na prática clínica, afetando um número significativo de doentes que não respondem adequadamente às terapias convencionais. Embora os tratamentos tradicionais, como antidepressivos e psicoterapias, tenham eficácia comprovada, muitos doentes permanecem sem alívio completo, evidenciando a necessidade de novas abordagens terapêuticas. Nas últimas décadas, a pesquisa em medicamentos emergentes tem avançado consideravelmente, oferecendo opções promissoras baseadas em mecanismos de ação inovadores sem serem os moduladores monoaminérgicos clássicos.

Os doentes com depressão resistente, apresentam, geralmente, a mesma diversidade de sintomas e etiologia que a doença depressiva convencional. No entanto, esta doença pode-se manifestar de diversas maneiras, variando entre alterações de humor, como tristeza profunda e perda de interesse, até alterações físicas, vegetativas e da vida instintiva. A etiologia da depressão é igualmente diversa, sendo influenciada por uma interação entre fatores genéticos, neurobiológicos e psicossociais.

As disfunções nos sistemas de neurotransmissores, como a serotonina, noradrenalina e dopamina, têm sido associadas ao desenvolvimento da depressão, assim como à anormalidades no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Além disso, o *stress* crônico e os traumas de vida desempenham um papel significativo na manutenção dos sintomas depressivos.

A compreensão desta diversidade é crucial para a abordagem da depressão resistente ao tratamento, uma vez que os tratamentos tradicionais não abordam adequadamente todos os mecanismos subjacentes. Embora as novas terapias farmacológicas emergentes ofereçam perspectivas promissoras, a sua eficácia depende de uma melhor compreensão dos fatores de risco, sendo estes biológicos ou psicossociais, que contribuem para a heterogeneidade da doença. Portanto, apesar dos avanços no desenvolvimento de novos fármacos, há uma necessidade contínua de mais pesquisas que

abordem a complexidade etiológica e a variabilidade sintomática da depressão, a fim de desenvolver intervenções mais eficazes e personalizadas.

Os efeitos adversos não se restringem apenas a novas terapias. Mesmo os antidepressivos tradicionais, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, estão associados a efeitos secundários significativos, como disfunção sexual, aumento de peso, entre outros. De certa maneira, estes fatores contribuem para uma baixa adesão à terapêutica e podem agravar a dificuldade em monitorizar adequadamente a DRT.

É necessário um equilíbrio entre a eficácia terapêutica e a minimização de riscos, a fim de garantir um tratamento seguro e sustentável da depressão resistente. Portanto, os efeitos adversos da depressão constituem um poderoso estímulo para a investigação e ação sobre o que pode ser uma doença mental extremamente destrutiva.

O algoritmo terapêutico para a DRT encontra-se em constante atualização, no qual os tratamentos são ajustados conforme a resposta do paciente e o histórico do tratamento. O primeiro passo envolve a otimização da dosagem e duração dos antidepressivos tradicionais, seguido por estratégias como a combinação ou troca de antidepressivos e a adição de agentes potencializadores, como antipsicóticos atípicos e estabilizadores de humor.

Nos últimos anos, o algoritmo terapêutico tem integrado novos medicamentos emergentes que atuam em mecanismos neurobiológicos inovadores, oferecendo opções para doentes, cujas terapias tradicionais não foram eficazes. No entanto, ao incluir novas opções, como a cetamina e a psilocibina, o algoritmo precisa considerar cuidadosamente o perfil de segurança e os potenciais efeitos adversos, através de um tratamento personalizado com avaliação contínua da resposta individual do doente e nas comorbidades que possam estar associadas.

Além da otimização e combinação de medicamentos, o tratamento da depressão resistente frequentemente inclui intervenções não farmacológicas, como terapias físicas e psicoterapia, que desempenham um papel fundamental no tratamento global da condição.

Entre os tratamentos físicos, a terapia electroconvulsiva continua a ser uma das intervenções mais eficazes para casos graves e refratários de DRT, oferecendo uma

## Abordagem atual na seleção de medicamentos emergentes na Depressão Resistente

resposta terapêutica rápida, especialmente em doentes com risco de suicídio ou com sintomas psicóticos. Outros tratamentos físicos emergentes, como a estimulação magnética transcraniana e a estimulação do nervo vago, que são menos invasivos e demonstram eficácia promissora ao modular a atividade cerebral. A psicoterapia, particularmente, a terapia cognitivo-comportamental e a terapia interpessoal, também ajudam os pacientes a reestruturar pensamentos e comportamentos negativos. A combinação de psicoterapia com tratamentos farmacológicos ou físicos pode potencializar os efeitos terapêuticos e melhorar a adesão ao tratamento.

Sobre um olhar futurista, deve-se analisar ao pormenor a combinação de estudos inovadores e melhorias nas notáveis descobertas até aos dias de hoje. Como se observou com a história da cetamina, impõem-se, pois, uma abordagem holística e uma estratégia de acompanhamento de novas abordagens terapêuticas, de modo a assegurar o bem-estar dos doentes. A personalização da área dos biomarcadores, a pesquisa dos alvos terapêuticos específicos e a atualização dos estudos impulsionados pelas neurociências, tornam-se numa chave inovadora dos antidepressivos.

O farmacêutico desempenha um papel fundamental no tratamento da depressão resistente, colaborando ativamente com outros profissionais de saúde, com objetivo de melhorar os resultados clínicos. Esta profissão é responsável por garantir o uso adequado dos medicamentos, através do ajuste de doses e monitorização de interações e efeitos indesejáveis. Além disso, a influência que o farmacêutico tem sobre o doente é uma mais-valia, visto que oferece suporte educativo, com identificação precoce de sinais graves. Assim sendo, a profissão farmacêutica é essencial na otimização da terapia e no cuidado integral do doente com depressão resistente ao tratamento.



## 17. Bibliografia

1. Gusmão R, Xavier M, Heitor MJ, Bento A, Almeida JMC. O peso das perturbações depressivas - Aspectos epidemiológicos globais e necessidades de informação em Portugal. NMS - Artigos em revista nacional com arbitragem científica. 2005.
2. Saum K. Depression. Central Community College. [Internet] 2024. [citado a 27 junho de 2024]. Disponível em: <https://libguides.cccneb.edu/depression>
3. Depressão. Sistema Nacional de Saúde (SNS24). [Internet] 2023. [citado a 27 junho de 2024]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-mental/depressao/>
4. Judd LL, Akiskal HS, Zeller PJ, Paulus M, Leon AC, Maser JD, et al. Psychosocial Disability During the Long-term Course of Unipolar Major Depressive Disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2000 Apr 1;57(4):375.
5. World Health Organization. Depressive disorder (depression). World Health Organization. [Internet] 2023. [citado a 4 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
6. Monroe SM, Harkness KL. Major Depression and Its Recurrences: Life Course Matters. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2022;18(1).
7. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008 Oct;455(7215):894–902.
8. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR\*D Report. *American Journal of Psychiatry*. 2006;63(11):1905–17.
9. Marwaha S, Palmer E, Suppes T, Cons E, Young AH, Upthegrove R. Novel and emerging treatments for major depression. *Lancet*. 2023; 401:141-53.
10. Depression. National Institute of Mental Health [Internet]. [citado a 7 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression>.
11. What Is Depression? American Psychiatric Association [Internet]. 2024. [citado a 7 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>
12. Rakel RE. Depression. *Prim Care Clin Off Pract*. 1999;26(2):211-24.
13. Soheilipour A, Rashtbari A, Ahmadi D, Saed O. Changes in symptoms of general anxiety, depression, obsessive-compulsive, social anxiety and generalized anxiety during the COVID-19 pandemic in college students, volume 10. *Shenakht Journal of Psycholgy and Psychiatry*. [Internet]. 2023;10(1).
14. Onore Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble, Volume 107. *Neuron* [Internet]. 2020; 107(2):234-256.
15. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, Liu Y, Yu W, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther*. [Internet]. 2024;9(1):30.
16. Coryell William. Depressive disorders. MSD Manual Professional Version. [Internet] 2023. [citado a 2 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/professional/psychiatric-disorders/mood-disorders/depressive-disorders>.
17. England MJ, Sim LJ. Depression in Parents, Parenting, and Children: Opportunities to Improve Identification, Treatment, and Prevention. *National*

- Research Council (US) and Institute of Medicine (US). [Internet] 2009. [citado a 2 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK215119/>.
18. Depression. World Health Organization. [Internet]. [citado a 4 de julho de 2024]. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1).
  19. Smith K. Mental health: a world of depression. *Nature*. 2014;515(7526):181.
  20. Depressão. OPAS/OMS. Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. [citado a 17 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>.
  21. Walrave R, Gabriël Beerten S, Mamouris P, Coteur K, Van Nuland M, Van Pottelbergh G, et al. Trends in the epidemiology of depression and comorbidities from 2000 to 2019 in Belgium. *BMC Primary Care*. 2022;23(1):163.
  22. Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Amiri P, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, Sullman MJM, et al. Protocol for a multicenter randomized controlled trial comparing a non-opioid prescription to the standard of care for pain control following arthroscopic knee and shoulder surgery. *BMC Musculoskelet Disord* 2021; 22(1):457.
  23. Knowles. The recent Rome Foundation Global Epidemiology Study (RFGES) 1. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2023;6.
  24. Wang Z, Liu J, Shuai H, Cai Z, Fu X, Liu Y, et al. Systematic Review. Mapping global prevalence of depression among postpartum women. *Translational Psychiatry*. 2021; 11:543.
  25. Chyczij FF, Ramos C, Santos AL, Jesus L, Alexandre JP. Prevalence of depression, anxiety, and stress in patients of a family health unit in northern Portugal. *Rev Enferm Referência*. 2020;2:1-6.
  26. Perry TL, Bratty PJA, Hansen S, Kennedy J, Urquhart N, Dolman CL. Hereditary Mental Depression and Parkinsonism With Taurine Deficiency. *Arch Neurol*. 1975;32(2):108-13.
  27. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1552-62.
  28. Ströhle A, Holsboer F. Stress Responsive Neurohormones in Depression and Anxiety. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36(3).
  29. Li J, Liu Y, Yuan L, Zhang B, Spear Bishop E, Wang K, et al. A tissue-like neurotransmitter sensor for the brain and gut. *Nature* [Internet]. 2022;606.
  30. Beck O, Helander A, Carlsson S, Borg S. Changes in Serotonin Metabolism during Treatment with the Aldehyde Dehydrogenase Inhibitors Disulfiram and Cyanamide. *Pharmacol Toxicol*. 1995;77(5):323-6.
  31. How is serotonin synthesized in the body?. *Brain Stuff* [Internet]. 2019. [citado a 28 de julho de 2024]. Disponível em: <https://brainstuff.org/blog/how-is-serotonin-synthesized-raphe-nucleus>
  32. Patthy Á, Murai J, Hanics J, Pintér A, Zahola P, Hökfelt TGM, et al. Neuropathology of the Brainstem to Mechanistically Understand and to Treat Alzheimer's Disease. *J Clin Med*. 2021;10:1555.
  33. Serotonin. Cleveland Clinic. [Internet] 2022. [citado a 28 de julho 2024]. Disponível em: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/22572-serotonin>.
  34. Australia H. Serotonin. Health Direct [Internet]. 2023. [citado a 28 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.healthdirect.gov.au/serotonin>.
  35. Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. 2008.

36. Maletic V, Eramo A, Gwin K, Offord SJ, Duffy RA. The role of norepinephrine and its  $\alpha$ -adrenergic receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder and schizophrenia: A systematic review. *Front Psychiatry*. 2017;8.
37. Chen X, Werner R, Javadi M. Radionuclide Imaging of Neurohormonal System of the Heart. *ResearchGate*. [Internet]. 2015. [citado a 21 de agosto de 2024]. Disponível em: [https://www.researchgate.net/figure/Biosynthesis-and-metabolism-of-norepinephrine\\_fig8\\_273505157](https://www.researchgate.net/figure/Biosynthesis-and-metabolism-of-norepinephrine_fig8_273505157).
38. Medina KL. Overview of the immune system. *Handb Clin Neurol*. 2016;133:61-76.
39. Gibellini L, Borella R, Santacroce E, Serattini E, Boraldi F, Quaglino D, et al. Circulating and Tumor-Associated Neutrophils in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors: Dynamics, Phenotypes, Metabolism, and Functions. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13).
40. Moore BA, Barnett JE. *Military Psychologists' Desk Reference. Case Studies in Clinical Psychological Science: Bridging the Gap from Science to Practice* [Internet]. 2015. [citado a 21 de agosto de 2024]. Disponível em: <http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=aT1Z84G5S0sC&pgis=1>.
41. Abbas A, Lichtman A. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. *Korean J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2001;57(1):65.
42. Dembić Z. *The cytokines of the immune system: the role of cytokines in disease related to immune response*. 2015.
43. Li L, Yu R, Cai T, Chen Z, Lan M, Zou T, et al. Effects of immune cells and cytokines on inflammation and immunosuppression in the tumor microenvironment. *Int Immunopharmacol*. 2020;88.
44. Delneste Y, Beauvillain C, Jeannin P. Innate immunity: Structure and function of TLRs. *Med Sci*. 2007;23(1):67-73.
45. Mello AJ de, Moretti M, Rodrigues ALS. SARS-CoV-2 consequences for mental health: Neuroinflammatory pathways linking COVID-19 to anxiety and depression. *World J Psychiatry*. 2022;12(7):874.
46. Chen H, Huang X, Zeng C, Sun D, Liu F, Zhang J, et al. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 in early-onset post-stroke depression. *Front Immunol*. 2023;14:1125634.
47. Pinto AM. *Fisiopatologia, Fundamentos e Aplicações. Fisiopatologia, Fundamentos e Aplicações*. 2013;153-67, 495.
48. Kessing LV, Willer IS, Knorr U. Volume of the adrenal and pituitary glands in depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(1):19-27.
49. What is Cortisol? The Truth About This Stress Hormone. *Houston Methodist Leading Medicine*. [Internet]. 2024. [citado a 20 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.houstonmethodist.org/blog/articles/2024/may/what-is-cortisol-the-truth-about-this-stress-hormone/>.
50. Australia H. The role of cortisol in the body. *Health Direct*. [Internet]. 2022. [citado a 20 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.healthdirect.gov.au/the-role-of-cortisol-in-the-body>.
51. Definition & Facts of Adrenal Insufficiency & Addison's Disease. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)* [Internet]. [citado a 21 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/adrenal-insufficiency-addisons-disease/definition-facts>.

52. Liu X, Wang S, Wang G. Prevalence and Risk Factors of Postpartum Depression in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2022;31(19-20):2665-77.
53. Treviño-Alvarez AM, Sánchez-Ruiz JA, Barrera FJ, Rodríguez-Bautista M, Romo-Nava F, McElroy SL, et al. Weight changes in adults with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord*. 2023;332:1-8.
54. Depression and Sleep: Understanding the Connection. Johns Hopkins Medicine [Internet]. [citado a 20 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/wellness-and-prevention/depression-and-sleep-understanding-the-connection>
55. Understanding the Link Between Chronic Disease and Depression. National Institute of Mental Health (NIMH) [Internet]. 2024. [citado a 20 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/chronic-illness-mental-health>.
56. Liao A, Walker R, Carmody TJ, Cooper C, Shaw MA, Grannemann BD, et al. Anxiety and Anhedonia in Depression: Associations with Neuroticism and Cognitive Control. *J Affect Disord*. 2019;245:1070.
57. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR). American Psychiatric Association. [Internet]. 2024. [citado a 20 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>.
58. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095-105.
59. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23(1):56-62.
60. Beck Depression Inventory (BDI). American Psychological Association. [Internet]. [citado a 20 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.apa.org/pi/about/publications/caregivers/practice-settings/assessment/tools/beck-depression>.
61. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-13.
62. PHQ9 Portuguese For Portugal. Scribd. 2021. [citado a 20 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/503074055/PHQ9-Portuguese-for-Portugal>
63. PHQ-9. SonderMind [Internet]. 2023. [citado a 22 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.sondermind.com/resources/clinical-resources/phq9-overview/>.
64. Curley LE, Lin JC, Chen TF. Major Depressive Disorder. *Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy: Volumes 1-3*. 2023;1-3:672-85.
65. Tiller JWG. Depression and anxiety. *Med J Aust*. 2013;199(6).
66. Kasper S. The rationale for long-term antidepressant therapy. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993;8(4):225-35.
67. Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia V, Grover S. Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2017;59(1).
68. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CO, Patti SJ, Ghaffar YA, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurol Int*. 2021;13(3):38.

69. Ruiz-Santiago C, Rodríguez-Pinacho CV, Pérez-Sánchez G, Acosta-Cruz E. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on endocrine system (Review). *Biomed Rep.* 2024;21(3).
70. Stahl S. *The Prescriber's Guide - Stahl's Essential Psychopharmacology*. London: Cambridge University Press; 2006.
71. Taylor D, Paton C, Kapur S. *Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 12th ed. The Maudsley; 2015.
72. Stahl S. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4a ed. England: Cambridge University Press; 2013.
73. Lyte M, Daniels KM, Schmitz-Esser S. Fluoxetine-induced alteration of murine gut microbial community structure: Evidence for a microbial endocrinology-based mechanism of action responsible for fluoxetine-induced side effects. *PeerJ.* 2019;7.
74. Stevanovic D, Zalsman G. Changes in cognitive distortions and affectivity levels in adolescent depression after acute phase fluoxetine treatment. *Cogn Neuropsychiatry.* 2019;24(1):4-13.
75. RCM (Fluoxetina Alter) 20 mg fluoxetina cápsulas. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2016.
76. RCM (Fluoxetina Generis) 20 mg/5 ml fluoxetina solução oral. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2023.
77. Park YM. Relationship between SSRI-induced sexual dysfunction and central serotonergic activity based on the loudness dependence of auditory evoked potentials. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231(3):551-5.
78. Wang Z, Li H, Kang Y, Liu Y, Shan L, Wang F. Risks of Digestive System Side-Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Patients with Depression: A Network Meta-Analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2022;18:799.
79. Baumann P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 1996;31(6):444-69.
80. RCM (Zoloft) 20 mg/ml sertralina concentrado para solução oral. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2023.
81. RCM (Sertralina Alter) 50 mg 100 mg sertralina comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2020.
82. RCM (Semonix) 150 mg sertralina comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2022.
83. RCM (Dropax) 10 mg/ml paroxetina gotas orais. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2024.
84. RCM (Paroxetina Aurovitas) 20 mg paroxetina comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2024.
85. Zastrozhin MS, Grishina EA, Denisenko NP, Skryabin VY, Markov DD, Savchenko LM, et al. Effects of CYP2D6 genetic polymorphisms on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorder and comorbid alcohol use disorder. *Pharmgenomics Pers Med.* 2018;11:113.
86. Park YM. Relationship between SSRI-induced sexual dysfunction and central serotonergic activity based on the loudness dependence of auditory evoked potentials. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231(3):551-5.
87. RCM (Dumyrox) 50 mg fluvoxamina comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2021.
88. RCM (Dumyrox) 100 mg fluvoxamina comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2021.

89. Caldiroli A, Capuzzi E, Tagliabue I, Ledda L, Clerici M, Buoli M. New frontiers in the pharmacological treatment of social anxiety disorder in adults: an up-to-date comprehensive overview. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(2):207-19.
90. Safeekh AT, Pinto D. Venlafaxine-induced psychotic symptoms. *Indian J Psychiatry [Internet]*. 2009;51(4):308.
91. Włodarczyk A, Cubała WJ, Gałuszko-Węgielnik M, Szarmach J. Central nervous system-related safety and tolerability of add-on ketamine to antidepressant medication in treatment-resistant depression: focus on the unique safety profile of bipolar depression. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021;11.
92. RCM (Citalopram Aurovitas) 10 mg, 20 mg, 40 mg citalopram comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2024.
93. RCM (Cipralext) 10 mg 20 mg escitalopram comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2024.
94. RCM (Cipralext) 20 mg/ml escitalopram gotas orais. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2024.
95. Jakubovski E, Johnson JA, Nasir M, Müller-Vahl K, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis: Dose-response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2019;36(3):198-212.
96. Sree Sudha T Y, Hemasri Velmurugan. A comparative overview of SSRI-sertraline and SNRI-desvenlafaxine. *Int J Scholarly Res Multidiscip Stud*. 2023;3(1):16-21.
97. RCM (Effexor XR) 37,5 mg 75 mg 150 mg 225 mg venlafaxina comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2024.
98. RCM (Fasilext) 50 mg 100 mg desvenlafaxina comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2022.
99. Mahajan S, Arora M, Tandon V, Mahajan A, Kotwal S. Improvement in Quality of Life of Postmenopausal Women with Depression with commonly used Antidepressants (Escitalopram vs. Desvenlafaxine): A Randomized Controlled Trial in a Tertiary Care Teaching Hospital of North India. *J Midlife Health*. 2022;13(1):80.
100. Naseeruddin R, Rosani A, Marwaha R. Desvenlafaxine. *Indian J Psychiatry*. 2023;51(4):320-3.
101. Teresa M, Lourenco C, Kennedy SH. Desvenlafaxine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:127.
102. Onwude JL. The peri-menopause is a critical period for women. *Obstet Gynecol Int J*. 2022;13(1):19-24.
103. Pinder RM. Designing a new generation of antidepressant drugs. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1997;391:7-13.
104. Kremer M, Yalcin I, Goumon Y, Wurtz X, Nexon L, Daniel D, et al. A Dual Noradrenergic Mechanism for the Relief of Neuropathic Allodynia by the Antidepressant Drugs Duloxetine and Amitriptyline. *J Neurosci*. 2018;38(37):1004-18.
105. Mixcoatl-Zecuatl T, Jolivalt CG. A spinal mechanism of action for duloxetine in a rat model of painful diabetic neuropathy. *Br J Pharmacol*. 2011;164(2b):539-47.
106. O'Donnell J, Bies R, Williams A. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition. Access Medicine.

- [Internet]. 2023. [citado a 2 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=3191>.
107. RCM (Dulxetenon) 90 mg 120 mg duloxetina cápsulas. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2021.
  108. RCM (Duloxetina Alter) 30 mg 60 mg duloxetina cápsulas. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2019.
  109. Spencer CM, Wilde MI, Fava GA, Chouinard G. Milnacipran: A Review of its Use in Depression. *CNS Drugs*. 1996;6(5):410-27.
  110. Infomed – Base de dados de medicamentos de uso humano. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed). [Internet]. [citado a 27 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
  111. Dhillon S, Yang LPH, Curran MP. Bupropion: A review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs*. 2008;68(5):653-89.
  112. RCM (Bupropiom Generis) 150 mg 300 mg bupropiom comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2023.
  113. RCM (Mysimba) 8 mg/90 mg naltrexona + bupropiom comprimidos. Lisboa: Agência Europeia do Medicamento (EMA); 2015.
  114. Anttila SAK, Leinonen EVJ. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2001;7(3):249-64.
  115. Hassanein EHM, Althagafy HS, Baraka MA, Abd-Alhameed EK, Ibrahim M. Pharmacological update of mirtazapine: a narrative literature review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024;397:2603-19.
  116. RCM (Mirtazapina Alter); 15 mg 30 mg 45 mg mirtazapina comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2020.
  117. Ayipo YO, Alananzeh WA, Ahmad I, Patel H, Mordi MN. Structural modelling and in silico pharmacology of  $\beta$ -carboline alkaloids as potent 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonists and reuptake inhibitors. *J Biomol Struct Dyn*. 2023;41(13):6219-35.
  118. Fagiolini A, González-Pinto A, Woznica Miskowiak K, Morgado P, Young AH, Vieta E. Role of trazodone in treatment of major depressive disorder: an update. *Annals of General Psychiatry*. 2023; 22:32.
  119. Pawar MA, Shevalkar GB, Vavia PR. Design and Development of Gastro-retentive Drug Delivery System for Trazodone Hydrochloride: a Promising Alternative to Innovator's Controlled-Release Tablet. *AAPS PharmSciTech*. 2022;23(7).
  120. RCM (Trazodone OD) 150 mg 300 mg trazodona comprimidos libertação prolongada. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2023.
  121. RCM (Trazodona Generis) 100 mg 150 mg trazodona comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2021.
  122. Marsh W. Nefazodone. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. National Library of Medicine. [Internet]. 2020;1-5. [citado a 4 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548179/>
  123. Greene DS, Barbhuiya RH. Clinical Pharmacokinetics of Nefazodone. *Clin Pharmacokinet*. 1997;33(4):260-75.

124. Fleishaker JC. Clinical Pharmacokinetics of Reboxetine, a Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor for the Treatment of Patients with Depression. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39(6):413-27.
125. RCM (Edronax) 4 mg reboxetina comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2023.
126. Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk JG, Angel H, et al. Efficacy of the Novel Antidepressant Agomelatine on the Circadian Rest-Activity Cycle and Depressive and Anxiety Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind Comparison With Sertraline. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(2):109-20.
127. De Berardis D, Fornaro M, Serroni N, Campanella D, Rapini G, Olivieri L, et al. Agomelatine beyond borders: Current evidences of its efficacy in disorders other than major depression. *Int J Mol Sci.* 2015;16(1):1111-30.
128. Dawn Freiesleben S, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *Drug Saf.* 2015;38(4):317-27.
129. Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: Potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs.* 2010;24(6):479-99.
130. RCM (Agomelatina Generis) 25 mg agomelatina comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2021.
131. Mostafalou S, Mohammadi P. Tricyclic Antidepressants. *Encyclopedia of Toxicology, Fourth Edition: Volume 1-9.* 2023;9.
132. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol.* 2007;151(6):737-48
133. Moret C, Briley M. The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7(1):9-13.
134. Fineberg NA, Gale TM. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004;8(1):107-29.
135. Yeung WF, Chung KF, Yung KP, Ng THY. Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2015;19:75-83.
136. RCM (ADT) 10 mg 25 mg 75 mg amitriptilina comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2022.
137. RCM (Norterol) 25 mg 50 mg nortriptilina comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2024.
138. RCM (Tofranil) 10 mg imipramina comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2023.
139. RCM (Anafranil) 10 mg 25 mg 75 mg clomipramina comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2024.
140. Youdim MBH, Bakhle YS. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *Br J Pharmacol.* 2006;147(S1):287-96.
141. Finberg JPM, Rabey JM. Inhibitors of MAO-A and MAO-B in psychiatry and neurology. *Front Pharmacol.* 2016;7:340.
142. Shulman KI, Herrmann N, Walker SE. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression: A review. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(12):1195-202.
143. Yáñez M, Fraiz N, Cano E, Orallo F. Inhibitory effects of cis- and trans-veratrol on noradrenaline and 5-hydroxytryptamine uptake and on monoamine oxidase activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;344(2):688-95.

144. RCM (Zorix) 300 mg moclobemida comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2021.
145. RCM (Zorix) 150 mg moclobemida comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2021.
146. Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, Segrati S, Hussey D, Garcia A, et al. Elevated Monoamine Oxidase A Levels in the Brain: An Explanation for the Monoamine Imbalance of Major Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(11):1209-16.
147. RCM (Selegilina Generis) 5 mg selegilina comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2022.
148. Muneer A. Staging models in bipolar disorder: A systematic review of the literature. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016;14(2):117-30.
149. Shiwaku H, Fujita M, Takahashi H. Benzodiazepines reduce relapse and recurrence rates in patients with psychotic depression. *J Clin Med*. 2020;9(6):1620.
150. Uçoc A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry*. [Internet]. 2008;7(1):58-62.
151. Goldschen-Ohm MP. Benzodiazepine modulation of GABAA receptors: A mechanistic perspective. *Biomolecules*. 2022;12(12):1755.
152. Recommendations: Depression in adults: treatment and management. Guidance. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [Internet]. 2022. [citado a 6 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222/chapter/Recommendations#treatment-for-a-new-episode-of-less-severe-depression>.
153. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, et al. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. *Am J Psychiatry*. 2010;167(10):1222-3.
154. Akil H, Gordon J, Hen R, Javitch J, Mayberg H, McEwen B, et al. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;84:272-88.
155. Thase M, Connolly R. Unipolar depression in adults: Choosing treatment for resistant depression. UpToDate [Internet]. 2024. [citado a 21 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-choosing-treatment-for-resistant-depression>
156. Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. *Aust Prescr*. 2016;39(3):76-83.
157. Höfer P, Schosser A, Calati R, Serretti A, Massat I, et al. The impact of Cytochrome P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genes on suicide attempt and suicide risk - a European multicentre study on treatment-resistant major depressive disorder. *Pharmacogenomics J*. 2019;19(4):336-45.
158. Papakostas GI, Ionescu DF. Towards new mechanisms: an update on therapeutics for treatment-resistant major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2015;20(10):1142-50.
159. Rybak YE, Lai KSP, Ramasubbu R, Vila-Rodriguez F, Blumberger M, et al. Treatment-resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment. *J Affect Disord*. 2021;288:148-57.
160. Boylan K, Macqueen G, Kirkpatrick R, Lee J, Santaguida PL. A systematic review of interventions for treatment-resistant major depressive disorder in adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29(4):433-43.

161. About Treatment Resistant Depression. Yale Depression Research Program. Yale School of Medicine. [Internet]. [citado a 6 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://medicine.yale.edu/psychiatry/depression/aboutdepression/>.
162. Vasiliu O. Esketamine for treatment-resistant depression: A review of clinical evidence. *Exp Ther Med*. 2023;25(3):267.
163. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients with Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(9):893-903.
164. Murrugh JW, Wade E, Sayed S, Ahle G, Kiraly DD, Welch A, et al. Dextromethorphan/quinidine pharmacotherapy in patients with treatment-resistant depression: A proof of concept clinical trial. *J Affect Disord*. 2017;218:277-83.
165. Fava M, Stahl SM, De Martin S, Mattarei A, Bettini E, Comai S, et al. Esmethadone-HCl (REL-1017): A promising rapid antidepressant. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;273(7):1463-71.
166. Fava M, Stahl SM, Pani L, De Martin S, Cutler AJ, Maletic V, et al. Efficacy and Safety of Esmethadone (REL-1017) in Patients With Major Depressive Disorder and Inadequate Response to Standard Antidepressants: A Phase 3 Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2024;85(3):55623.
167. Donegan CJ, Daldegan-Bueno D, Sumner R, Menkes D, Evans W, Hoeh N, et al. An open-label pilot trial assessing tolerability and feasibility of LSD microdosing in patients with major depressive disorder (LSDDEP1). *Pilot Feasibility Stud*. 2023;9(1):1-16.
168. de Gregorio D, Aguilar-Valles A, Preller KH, Heifets BD, Hibicke M, Mitchell J, et al. Hallucinogens in Mental Health: Preclinical and Clinical Studies on LSD, Psilocybin, MDMA, and Ketamine. *J Neurosci*. 2021;41(5):891-900.
169. Smausz R, Neill J, Gigg J. Neural mechanisms underlying psilocybin's therapeutic potential – the need for preclinical in vivo electrophysiology. *J Psychopharmacol*. 2022;36(7):781-93.
170. Psilocybin (Magic Mushrooms). National Institute on Drug Abuse [Internet]. 2024. [citado a 8 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://nida.nih.gov/research-topics/psilocybin-magic-mushrooms>
171. Dodd S, Norman TR, Eyre HA, Stahl SM, Phillips A, Carvalho AF, et al. Psilocybin in neuropsychiatry: A review of its pharmacology, safety, and efficacy. *CNS Spectr*. 2023;28(4):416-26.
172. Lee HM, Roth BL. Hallucinogen actions on human brain revealed. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(5).
173. Siegel JS, Subramanian S, Perry D, Kay BP, Gordon EM, Laumann TO, et al. Psilocybin desynchronizes the human brain. *Nature*. 2024;632(8023):131-8.
174. Romeu-Garcia A. Clinical applications of hallucinogens: A review. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2016;24(3):229-45.
175. Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin – Summary of knowledge and new perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(3):342-56.
176. Madsen MK, Fisher PMD, Stenbæk DS, Kristiansen S, Burmester D, Lehel S, et al. A single psilocybin dose is associated with long-term increased mindfulness, preceded by a proportional change in neocortical 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;33:71-80.

177. Brown RT, Nicholas CR, Cozzi NV, Gassman MC, Cooper KM, Muller D, et al. Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(12):1543-54.
178. van Amsterdam J, Opperhuizen A, van den Brink W. Harm potential of magic mushroom use: A review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011;59(3):423-9.
179. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev*. 2016;68(2):264-355.
180. UE financia investigação em Terapia Psicodélica aplicada a Transtornos Mentais Resistentes ao Tratamento nos Cuidados Paliativos. Fundação Champalimaud. [Internet]. 2024. [citado a 8 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.fchampalimaud.org/pt-pt/news/ue-financia-investigacao-em-terapia-psicodelica-aplicada-transtornos-mentais-resistentes-tratamento>
181. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrough JW, Berk M, et al. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry*. 2021;178(5):383-99.
182. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2018;70(3):621-60.
183. Mihaljević S, Pavlović M, Reiner K, Čaćić M. Therapeutic Mechanisms of Ketamine. *Psychiatr Danub*. 2020;32(3-4):325-33.
184. Simulações de docking e dinâmica molecular na busca de novos medicamentos para tratamento do transtorno depressivo resistente. ResearchGate. [Internet]. 2023.[citado a 22 de setembro de 2024]. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/339497301\\_Simulacoes\\_de\\_docking\\_e\\_dinamica\\_molecular\\_na\\_busca\\_de\\_novos\\_medicamentos\\_para\\_tratamento\\_do\\_transtorno\\_depressivo\\_resistente/figures](https://www.researchgate.net/publication/339497301_Simulacoes_de_docking_e_dinamica_molecular_na_busca_de_novos_medicamentos_para_tratamento_do_transtorno_depressivo_resistente/figures).
185. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry*. 2018;23(4):801-11.
186. Sanacora G, Schatzberg AF. Ketamine: Promising Path or False Prophecy in the Development of Novel Therapeutics for Mood Disorders? *Neuropsychopharmacology*. 2015;40:259-67.
187. Andrade C. Oral Ketamine for Depression, 2: Practical Considerations. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(2):18f12490.
188. RCM (Cetamina G.L. Pharma) 50 mg/ml cetamina solução injetável. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2020.
189. Canuso CM, Ionescu DF, Li X, Qiu X, Lane R, Turkoz I, et al. Esketamine Nasal Spray for the Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Major Depressive Disorder With Acute Suicidal Ideation or Behavior. *J Clin Psychopharmacol*. 2021;41(5):516-24.
190. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(10):616-30.
191. Reif A, Bitter I, Buyze J, Cebulla K, Frey R, Fu DJ, et al. Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression. *N Engl J Med*. 2023;389(14):1298-309.
192. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse

- Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(9):893-903.
193. RCM (Spravato) 28 mg escetamina solução para pulverização nasal. Lisboa: Agência Europeia do Medicamento (EMA); 2019.
194. Iosifescu DV, Jones A, O’Gorman C, Streicher C, Feliz S, Fava M, et al. Efficacy and Safety of AXS-05 (Dextromethorphan-Bupropion) in Patients With Major Depressive Disorder: A Phase 3 Randomized Clinical Trial (GEMINI). *J Clin Psychiatry*. 2022;83(4):118-24.
195. Chen MH, Tsai SJ. Maintenance of antidepressant effect by dextromethorphan in patients with treatment-resistant depression who respond to ketamine intervention. *Med Hypotheses*. 2024;182:111242.
196. Lauterbach EC. Dextromethorphan as a potential rapid-acting antidepressant. *Med*. 2011;76(5):717-9.
197. This Month in Psychopharmacology. Neuroscience Education Institute. [Internet]. 2022. [citado a 22 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.neiglobal.com/Members/MonthInPsychopharmPost/tabid/509/topic/20653/Default.aspx>.
198. McCarthy B, Bunn H, Santalucia M, Wilmouth C, Muzyk A, Smith CM. Dextromethorphan-bupropion (Auvelity) for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2023;21(4):609-16.
199. Vecera CM, Courtes AC, Jones G, Soares JC, Machado-Vieira R. Pharmacotherapies Targeting GABA-Glutamate Neurotransmission for Treatment-Resistant Depression. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(11).
200. Mesripour A, Golbidi M, Hajhashemi V. Dextromethorphan improved cyclosporine-induced depression in mice model of despair. *Res Pharm Sci*. 2020;15(5):447-53.
201. Fava M, Stahl SM, De Martin S, Mattarei A, Bettini E, Comai S, et al. Esmethadone-HCl (REL-1017): a promising rapid antidepressant. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;273(7):1463-71.
202. Methadone opioid dependency drug molecule. Also used as analgesic. Skeletal formula Stock Vector Image & Art - Alamy [Internet]. [citado a 22 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.alamy.com/stock-image-methadone-opioid-dependency-drug-molecule-also-used-as-analgesic-skeletal-167704545.html>
203. Scala M, Fanelli G, De Ronchi D, Serretti A, Fabbri C. Clinical specificity profile for novel rapid acting antidepressant drugs. *Int Clin Psychopharmacol*. 2023;38(5):297-328.
204. Stahl SM, De Martin S, Mattarei A, Bettini E, Pani L, Guidetti C, et al. Esmethadone (REL-1017) and other uncompetitive NMDAR channel blockers may improve mood disorders via modulation of synaptic kinase-mediated signaling. *Int J Mol Sci*. 202; 23(20).
205. Fava M, Stahl SM, Pani L, De Martin S, Cutler AJ, Maletic V, et al. Efficacy and safety of esmethadone (REL-1017) in patients with major depressive disorder and inadequate response to standard antidepressants: A phase 3 randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2024;85(3).
206. Chronic Pain: Methadone - OpenAnesthesia [Internet]. [citado a 22 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.openanesthesia.org/keywords/chronic-pain-methadone/>
207. Guidetti C, Serra G, Pani L, Pappagallo M, Maglio G, Trasolini M, et al. REL-1017 (esmethadone) may rapidly reduce dissociative symptoms in adults

- with major depressive disorder unresponsive to standard antidepressants: A report of 2 cases. *J Clin Psychopharmacol*. 2022;42(5):503-6.
208. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev*. 2016;68(2):264-355.
209. Kuypers KPC. The therapeutic potential of microdosing psychedelics in depression. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020;10.
210. Bosch OG, Halm S, Seifritz E. Psychedelics in the treatment of unipolar and bipolar depression. *Int J Bipolar Disord*. 2022;10(1).
211. Lsd Psychedelic Drug Molecule Photograph by Science Photo Library - Pixels [Internet]. [citado a 17 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://pixels.com/featured/lsd-psychedelic-drug-molecule-molekuulscience-photo-library.html>
212. de Gregorio D, Aguilar-Valles A, Preller KH, Heifets BD, Hibicke M, Mitchell J, et al. Hallucinogens in mental health: Preclinical and clinical studies on LSD, psilocybin, MDMA, and ketamine. *J Neurosci*. 2021;41(5):891-900.
213. Lewis V, Bonniwell EM, Lanham JK, Ghaffari A, Sheshbaradaran H, Cao AB, et al. A non-hallucinogenic LSD analog with therapeutic potential for mood disorders. *Cell Rep*. 2023;42(3).
214. Liechti ME. Modern clinical research on LSD. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(11):2114-27.
215. Jurisprudência - Portaria nº 4/96, de 26 de março | DR [Internet]. [citado a 16 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/jurisprudencia/portaria/94-1996-545980>
216. Lei nº 30/2000, de 29 de Novembro [Internet]. [citado a 17 de setembro de 2024]. Disponível em: [https://www.pgdlisboa.pt/leis/lei\\_mostra\\_articulado.php?nid=186&tabela=leis&so\\_miolo=](https://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?nid=186&tabela=leis&so_miolo=)
217. Sarparast A, Thomas K, Malcolm B, Stauffer CS. Drug-drug interactions between psychiatric medications and MDMA or psilocybin: A systematic review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(6):1945-76.
218. Lowe H, Toyang N, Steele B, Grant J, Ali A, Gordon L, et al. Psychedelics: Alternative and potential therapeutic options for treating mood and anxiety disorders. *Molecules*. 2022;27(8).
219. Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer A, Wagner M, Walsh Z, et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: Study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(9):2735-45.
220. Nutt D. Psychedelic drugs—a new era in psychiatry? *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(2):139-47.
221. Da Costa JL, Pintao ER, Corrigliano CMC, Neto ON. Determination of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in ecstasy tablets by high performance liquid chromatography with fluorescence detection (HPLC-FD). *Quim Nova*. 2009;32(4):965-9.
222. Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, Harrison C, Kleiman S, Parker-Guilbert K, et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med*. 2021;27(6):1025-33.
223. Pantoni MM, Kim JL, Van Alstyne KR, Anagnostaras SG. Correction to: MDMA and memory, addiction, and depression: dose-effect analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(7):2369.

224. Barker SA. N, N-dimethyltryptamine (DMT), an endogenous hallucinogen: past, present, and future research to determine its role and function. *Front Neurosci.* 2018;12(AUG):3187-16.
225. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med.* 2019;49(4):655-63.
226. Uthaug M V., van Oorsouw K, Kuypers KPC, van Boxtel M, Broers NJ, Mason NL, et al. Sub-acute and long-term effects of ayahuasca on affect and cognitive thinking style and their association with ego dissolution. *Psychopharmacology (Berl)* 2018;235(10):2979-89.
227. dos Santos RG, Bouso JC, Hallak JEC. Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: a systematic review of human studies. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2017;7(4):141-57.
228. Palhano-Fontes F, Alchieri JC, Oliveira JPM, Soares BL, Hallak JEC, Galvao-Coelho N, et al. The therapeutic potentials of ayahuasca in the treatment of depression. *The Therapeutic Use of Ayahuasca.* 2014;9783642404269:23-39.
229. Halpern JH, Sherwood AR, Hudson JI, Yurgelun-Todd D, Pope HG. Psychological and cognitive effects of long-term peyote use among Native Americans. *Biol Psychiatry.* 2005;58(8):624-31.
230. Halberstadt AL, Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology.* 2011;61(3):364.
231. Feeney KM. Peyote & the Native American Church: an ethnobotanical study at the intersection of religion, medicine, market exchange, and law. 2016 [citado a 9 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://rex.libraries.wsu.edu/esploro/outputs/doctoral/Peyote--the-Native-American-Church/99900581724801842>
232. Controlled and illegal drugs - Canada.ca [Internet]. [citado a 9 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/substance-use/controlled-illegal-drugs.html>
233. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Report on the risk assessment of TMA-2 in the framework of the joint action on new synthetic drugs. EUDA-European Union Drugs Agency. [Internet]. Lisboa, 2004. [citado a 9 de setembro de 2024]. Disponível em: [https://www.euda.europa.eu/publications/risk-assessments/TMA-2\\_en](https://www.euda.europa.eu/publications/risk-assessments/TMA-2_en)
234. Belgers M, Leenaars M, Homberg JR, Ritskes-Hoitinga M, Schellekens AFA, Hooijmans CR. Ibogaine and addiction in the animal model, a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2016;6(5).
235. Brown TK, Alper K. Treatment of opioid use disorder with ibogaine: detoxification and drug use outcomes. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2018;44(1):24-36.
236. Köck P, Froelich K, Walter M, Lang U, Dürsteler KM. A systematic literature review of clinical trials and therapeutic applications of ibogaine. *J Subst Abuse Treat.* 2022;138.
237. Mash DC, Kovera CA, Pablo J, Tyndale RF, Ervin FD, Williams IC, et al. Ibogaine: complex pharmacokinetics, concerns for safety, and preliminary efficacy measures. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 914:394-401.
238. Koenig X, Hilber K. The anti-addiction drug ibogaine and the heart: A delicate relation. *Molecules* 2015;20(2):2208.

239. Bastiaans E, Kaplan C. Life after ibogaine: an exploratory study of the long-term effects of ibogaine treatment on drug addicts. Science Internship Report. 2004.
240. Alper KR, Lotsof HS, Kaplan CD. The ibogaine medical subculture. J Ethnopharmacol. 2008 jan 4;115(1):9-24.
241. Notice: Prescription Drug List (PDL): multiple additions - Canada.ca. 2017. [citado a 11 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/prescription-drug-list/notice-prescription-drug-list-multiple-additions-2.html>
242. Frequently asked questions (FAQ): therapeutic use of psychedelic substances. EUDA-European Union Drugs Agency. [Internet]. 2024. [citado a 11 de setembro de 2024]. Disponível em: [https://www.euda.europa.eu/publications/frequently-asked-questions-faq/faq-therapeutic-use-psychedelic-substances\\_en](https://www.euda.europa.eu/publications/frequently-asked-questions-faq/faq-therapeutic-use-psychedelic-substances_en)
243. Frecska E, Bokor P, Winkelman M. The therapeutic potentials of ayahuasca: possible effects against various diseases of civilization. Front Pharmacol. 2016;7
244. Domínguez-Clavé E, Soler J, Elices M, Pascual JC, Álvarez E, de la Fuente Revenga M, et al. Ayahuasca: pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. Brain Res Bull. 2016;126(Pt 1):89-101.
245. Riba J, Rodríguez-Fornells A, Urbano G, Morte A, Antonijuan R, Montero M, et al. Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage ayahuasca in healthy volunteers. Psychopharmacology (Berl). 2001;154(1):85-95.
246. Labate BC, Feeney K. Ayahuasca and the process of regulation in Brazil and internationally: implications and challenges. Int J Drug Policy. 2012 mar 1;23(2):154-61.
247. Tupper KW. The globalization of ayahuasca: harm reduction or benefit maximization? Int J Drug Policy. 2008 ago 1;19(4):297-303.
248. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies. Neuropsychiatr Dis Treat. 2020;16:221.
249. Treatment-resistant depression | Johns Hopkins Medicine [Internet]. [citado a 18 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/mood-disorders/treatment-resistant-depression>
250. Cowen PJ, Anderson IM. New approaches to treating resistant depression. BJPsych Adv. 2015;21(5):315-23.
251. Little A. Treatment-resistant depression. American Family Physician 2009;80(2).
252. Mayo Clinic [Internet]. 2021. Treatment-resistant depression. [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/in-depth/treatment-resistant-depression/art-20044324>
253. Eletroconvulsoterapia - ECT [Internet]. [citado a 18 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.empsiquiatria.com/tratamentos/eletroconvulsoterapia-ect/>
254. Estimulação Magnética Transcraniana: tratamento inovador para “Depressão Resistente” - Issuu [Internet]. [citado a 18 de setembro de 2024]. Disponível em: [https://issuu.com/chalg/docs/algarve\\_medico\\_9/s/11910328](https://issuu.com/chalg/docs/algarve_medico_9/s/11910328)

255. Como funciona o aparelho de estimulação do nervo vago para tratar depressão - RIC Mais [Internet]. [citado 2024 set 18]. Disponível em: <https://ric.com.br/prja/saude/como-funciona-o-aparelho-de-estimulacao-do-nervo-vago-para-tratar-depressao/>
256. Markowitz JC, Wright JH, Peeters F, Thase ME, Kocsis JH, Sudak DM. The neglected role of psychotherapy for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*. 2021;179(2):90-3.
257. Mota P, Gonçalves-Pinho M, Ribeiro JP, Macedo S, Freitas A, Mota J. Electroconvulsive therapy use in psychiatric hospitalizations in Portugal: A nationwide descriptive study. *J ECT* 2021;37(4):270-3.
258. Santos Martins F, Feldens T, Guerra C, Santos JV. Long-term mental health care in Portugal: A portrait of the first years of activity. *Int J Soc Psychiatry*. 2023;69(7):1605-16.
259. Psiquiatria e Saúde Mental - ULS Santa Maria [Internet]. [citado a 19 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.ulssm.min-saude.pt/neurociencias-e-saude-mental/psiquiatria-e-saude-mental/>
260. Terapia Eletroconvulsiva. Serviço Nacional de Saúde (SNS) [Internet]. [citado a 18 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/12/05/terapia-eletroconvulsiva/>
261. Estimulação Magnética Transcraniana. Hospital da Luz [Internet]. [citado a 18 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/exames/estimulacao-magnetica-transcraniana#tabp-0>
262. São João realiza novo tratamento para patologias neuropsiquiátricas. CHU de São João [Internet]. [citado a 19 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://portal-chsj.min-saude.pt/media/noticias/noticia/sao-joao-realiza-novo-tratamento-para-patologias-neuropsiquiaticas>
263. Rede Europeia de Referência (RER) EpiCARE. ULS de Coimbra [Internet]. [citado a 19 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.chuc.min-saude.pt/redes-europeias-de-referencia/centro-de-referencia-de-epilepsia-refrataria/>
264. Colasanti A, Bartova L, Bessa JM, Carvalho S, Cunha IB, Fernandes M, et al. Treatment-resistant depression in Portugal: Perspective from psychiatry experts. *Front Psychiatry*. 2022;1:824919.
265. Bessa JM, Cotovio G, Doellinger O, Freitas J, Lara E, Pires AM, et al. Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment-resistant depression: Country-specific data for Portugal. *J Affect Disord Rep* [Internet]. 2024;17:100791.
266. Réus GZ, Barbosa de Moura A, Araújo Borba L, Mendes Abelaira H, Quevedo J, Zilli G, et al. Strategies for treatment-resistant depression: Lessons learned from animal models. *Mol Neuropsychiatry* 2019;5(4):178-89.
267. N Gaynes B, J Lux L, W Lloyd S, Hansen R, Gartlehner G, et al. Evidence-based Practice Center Systematic Review Protocol: Non-pharmacologic interventions for treatment-resistant depression in adults. Agency for Healthcare Research and Quality. 2011.
268. May AC, Hendrickson RC, Pagulayan KF, Schindler AG. Augmentation strategies for treatment-resistant depression. *Psychiatric Times*. 2024; 41(3).
269. Papel do farmacêutico na análise da prescrição para a depressão. CCIH Cursos [Internet]. [citado a 19 de setembro de 2024]. Disponível

em: <https://www.ccih.med.br/papel-do-farmaceutico-na-analise-da-prescricao-para-a-depressao/>

270. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023;22(3):394–412.
271. Van Gorp F, Kuck EM, Sonnen MPAM, Hugenholtz GWK, Egberts TCG, Wilting I. Pharmacist-Psychiatrist Interventions Triggered by Clinical Decision Support System Improve Monitoring of Patients Using Lithium in a General Hospital. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(5):532–3.
272. Harvilla B. Treatment-resistant depression and using psilocybin. The Ohio State University [Internet]. 2024. [citado a 19 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://health.osu.edu/discovery-and-innovation/treatment-advances/psilocybin-trial-for-depression>
273. The Role of Pharmacists in Clinical Research. Headlands Research [Internet]. 2023. [citado a 19 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://headlandsresearch.com/blogs/the-role-of-pharmacists-in-clinical-research/>
274. Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(2):111.
275. Gastaldon C, Raschi E, Kane JM, Barbui C, Schoretsanitis G. Post-Marketing Safety Concerns with Esketamine: A Disproportionality Analysis of Spontaneous Reports Submitted to the FDA Adverse Event Reporting System. *Psychother Psychosom*. 2021;90(1):41–8.
276. Muench J, Hamer AM. Adverse Effects of Antipsychotic Medications. *Am Fam Physician*. 2010;81(5):617–22.
277. Moore C, Powell B, Kyle J. The Role of Pharmacists in Clinical Research. *US Pharm*. 2018;43(11):13-20.
278. Syrnyk M, Glass B. Pharmacist interventions in medication adherence in patients with mental health disorders: a scoping review. *Int J Pharm Pract*. 2023;31(5):449–58.
279. Nzayisenga P. Community Pharmacist Empowering Health, Knowledge, and Well-being. Research Gate. [Internet]. 2023. [citado a 19 de setembro de 2024]. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/372909822\\_Community\\_Pharmacist\\_Empowering\\_Health\\_Knowledge\\_and\\_Well-being](https://www.researchgate.net/publication/372909822_Community_Pharmacist_Empowering_Health_Knowledge_and_Well-being)



## 18. Anexos

**Anexo 1** – Listagem de fármacos antidepressivos e a sua comercialização.  
(elaboração própria a partir do site do Infarmed (110))

Fármaco	Classe farmacoterapêutica	Comercialização (Portugal)
<b>Fluoxetina</b>	ISRS	Comercializado
<b>Sertralina</b>	ISRS	Comercializado
<b>Paroxetina</b>	ISRS	Comercializado
<b>Fluvoxamina</b>	ISRS	Comercializado
<b>Citalopram</b>	ISRS	Comercializado
<b>Escitalopram</b>	ISRS	Comercializado
<b>Venlafaxina</b>	IRSN	Comercializado
<b>Desvenlafaxina</b>	IRSN	Comercializado
<b>Duloxetina</b>	IRSN	Comercializado
<b>Milniciprano</b>	IRSN	Não comercializado
<b>Bupropiom</b>	Atípico – inibidor da recaptção de NA e DA	Comercializado
<b>Mirtazapina</b>	Atípico – antagonista alfa-2	Comercializado
<b>Trazodona</b>	Atípico – antagonista da recaptção de 5-HT	Comercializado
<b>Nefazodona</b>	Atípico – antagonista da recaptção de 5-HT	Não comercializado
<b>Reboxetina</b>	Atípico – inibidor seletivo da recaptção de NA	Comercializado
<b>Agomelatina</b>	Atípico – agonista dos recetores de melatonina	Comercializado
<b>Amitriptilina</b>	ADT	Comercializado
<b>Nortriptilina</b>	ADT	Comercializado
<b>Imipramina</b>	ADT	Comercializado
<b>Comipramida</b>	ADT	Comercializado
<b>Doxepina</b>	ADT	Não comercializado
<b>Desipramina</b>	ADT	Não comercializado
<b>Tranilcipromina</b>	IMAO	Não comercializado
<b>Moclobemida</b>	IMAO	Comercializado
<b>Selegiliina</b>	IMAO	Comercializado

**Anexo 2** - Esquema terapêutico simplificado no tratamento da depressão com base nas NICE guidelines (elaboração própria a partir de (152))

