



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Catarina Inês Macedo Redondo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Sugestões para mitigar o elevado consumo de antidepressivos e ansiolíticos em Portugal” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação do Dr. Alexandre Rego, Dra. Ana Mafalda Cruz e da Professora Doutora Maria Graça Campos apresentados à Faculdade de Farmácia, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2020



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Catarina Inês Macedo Redondo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Sugestões para mitigar o elevado consumo de antidepressivos e ansiolíticos em Portugal” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação do Dr. Alexandre Rego, Dra. Ana Mafalda Cruz e da Professora Doutora Maria Graça Campos apresentados à Faculdade de Farmácia, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho 2020

*Eu, Catarina Inês Macedo Redondo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014196550, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Sugestões para mitigar o elevado consumo de antidepressivos e ansiolíticos em Portugal” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.*

*Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.*

*Coimbra, 16 de julho de 2020.*

*Catarina Inês Macedo Redondo*

---

**(Catarina Inês Macedo Redondo)**

## **Agradecimentos**

*Ao meu irmão, pela ligação inexplicável que temos e por ser o abraço que mais anseio todos os dias.*

*Contigo, é um amor para a vida toda.*

*Um agradecimento especial aos meus pais e aos meus avós pelo apoio, compreensão e amor incondicional que me deram ao longo destes anos. Sem vocês, nada disto era possível.*

*Ao meu padrinho, onde quer que esteja, dedico esta vitória. És e serás sempre o meu anjo da guarda. Olha por mim.*

*Ao Paulo, meu companheiro de todos os dias, pelo amor e carinho inigualável, por acreditar em mim e me dar força para lutar diariamente. Obrigado por me apoiares e me acompanhares em todas as vitórias e derrotas. Que continuemos a escrever a nossa história juntos!*

*Às duas Marianas que Coimbra me deu, por serem as irmãs que nunca tive e por todos os momentos inesquecíveis que passámos. Acredito que “o que Coimbra uniu, ninguém separa”.*

*Obrigado por fazerem destes anos, os melhores da minha vida!*

*À minha amiga desde sempre, Mariana, pelo amor infinito, por um simples olhar dizer tudo...*

*Assim será para o resto das nossas vidas!*

*À Ana, à Maria e ao Raul, por fazerem parte da família que escolhi e por nunca me deixarem cair.*

*Que continuemos a viver os próximos capítulos lado a lado. Levo-vos comigo para a vida!*

*À Rita e à Fabrícia, por serem o meu porto de abrigo desde o início desta aventura. Posso dizer que com vocês é “na saúde e na doença”. Obrigado do fundo do coração!*

*À minha família açoriana, por acreditarem sempre em mim e, mesmo longe, estarem sempre presentes.*

*À Professora Doutora Maria da Graça Campos, que sempre foi uma referência para mim, pelo apoio, atenção e carinho que me deu ao longo destes meses. Obrigado por me acompanhar nesta reta final.*

*Ao Dr. António Joaquim, ao Dr. Alexandre Rego e a toda a equipa da Farmácia Ideal, por me terem feito sentir parte da família e me ajudarem a crescer diariamente. Se hoje me orgulho, ainda mais, de ser uma futura farmacêutica, devo-o a vocês. Levo um bocadinho de cada um no meu coração.*

*À Dra. Ana Mafalda Cruz e à restante equipa do Departamento Médico, pela simpatia e disponibilidade com que me receberam e, acima de tudo, pelo profissionalismo e conhecimento que me transmitiram durante o meu estágio.*

*Aos amigos que a Queima das Fitas de Coimbra me deu, por festejarem comigo nos momentos bons e me segurarem nos momentos difíceis. Com vocês, a balada da despedida passou a fazer mais sentido.*

*“O sucesso nasce do querer, da determinação e da persistência  
em chegar a um objetivo.  
Mesmo não atingindo o objetivo, quem procura e vence  
obstáculos, no mínimo, fará coisas admiráveis.”  
José de Alencar*

# Índice

## Part e I – Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

<b>Abreviaturas</b> .....	2
<b>1. Introdução</b> .....	3
<b>2. A Farmácia Ideal</b> .....	3
<b>3. Análise SWOT</b> .....	4
<b>3.1. Pontos Fortes</b> .....	4
3.1.1. Espírito de equipa.....	4
3.1.2. Horário de funcionamento.....	4
3.1.3. Plano de estágio.....	4
3.1.4. Organização e gestão de tarefas.....	5
3.1.5. Cartão de fidelização.....	5
3.1.6. Serviços farmacêuticos prestados.....	6
3.1.7. Receituário.....	6
3.1.8. Gestão de stocks.....	7
<b>3.2. Pontos Fracos</b> .....	7
3.2.1. Sistema informático: 4Digital Care®.....	7
3.2.2. Inexperiência no atendimento ao público.....	8
<b>3.3. Oportunidades</b> .....	8
3.3.1. Formação contínua.....	8
3.3.2. Implementação de novos serviços.....	9
3.3.3. Aconselhamento na área da dermocosmética, suplementação alimentar e veterinária.....	9
<b>3.4. Ameaças</b> .....	10
3.4.1. Solicitação de MSRM sem posse da receita.....	10
<b>4. Conclusão</b> .....	10
<b>5. Referências Bibliográficas</b> .....	11
<b>6. Anexos</b> .....	12
<b>6.1. Anexo I</b> .....	12

## Parte II – Relatório de Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica

<b>Abreviaturas</b> .....	14
<b>1. Introdução</b> .....	15
<b>2. Contextualização da empresa</b> .....	15
<b>3. Departamento Médico (<i>Medical Affairs</i>)</b> .....	16
<b>3.1. Funções de um <i>Medical Advisor</i></b> .....	16
<b>4. Análise SWOT</b> .....	17

<b>4.1. Pontos Fortes</b> .....	17
4.1.1. Integração na equipa.....	17
4.1.2. Autonomia na realização de tarefas.....	17
4.1.3. Contacto com outros departamentos .....	18
<b>4.2. Pontos Fracos</b> .....	18
4.2.1. Duração do estágio .....	18
4.2.2. Status da área terapêutica.....	19
<b>4.3. Oportunidades</b> .....	19
4.3.1. Estágio na área de <i>Medical Affairs</i> e na Pfizer .....	19
4.3.2. Participação em Congressos .....	19
<b>4.4. Ameaças</b> .....	20
4.4.1. Curso de MICF e a Indústria Farmacêutica .....	20
4.4.2. Oportunidades de emprego na Indústria Farmacêutica.....	20
4.4.3. Impacto do COVID-19 .....	20
4.4.4. Profissionais de outras áreas.....	21
<b>5. Conclusão</b> .....	21
<b>6. Referências Bibliográficas</b> .....	22

### **Parte III – Monografia - “Sugestões para mitigar o elevado consumo de antidepressivos e ansiolíticos em Portugal”**

<b>Resumo</b> .....	24
<b>Abstract</b> .....	26
<b>Abreviaturas</b> .....	28
<b>1. Introdução</b> .....	30
<b>2. Transtornos Depressivos</b> .....	30
<b>2.1. Diferentes Tipos</b> .....	31
2.1.1. Transtorno Disruptivo da Desregulação do Humor .....	31
2.1.2. Transtorno Depressivo Maior .....	31
2.1.3. Transtorno Depressivo Persistente.....	32
2.1.4. Transtorno Afetivo Sazonal.....	33
<b>3. Transtornos de Ansiedade</b> .....	33
<b>3.1. Diferentes Tipos</b> .....	33
3.1.1. Ataques de Pânico .....	33
3.1.2. Transtorno de Ansiedade Generalizada .....	34
<b>4. Origem Neurobiológica da Depressão</b> .....	34
<b>4.1. Neurotransmissão Glutamatérgica</b> .....	34
<b>4.2. Neurogénese e Neuroplasticidade</b> .....	36
<b>4.3. Sistema Monoaminérgico</b> .....	36
<b>4.4. Processo Inflamatório</b> .....	37

4.5. Teoria Geral da Depressão .....	38
5. Terapêutica Farmacológica .....	39
5.1. Terapêutica Antidepressiva.....	39
5.1.1. Adesão à terapêutica.....	41
5.2. Terapêutica Ansiolítica.....	41
6. Terapêuticas Não Farmacológicas .....	43
6.1. Psicoterapia .....	43
6.1.1. Terapia Cognitivo-Comportamental .....	43
6.1.2. Psicoterapia Interpessoal.....	44
6.1.3. Psicanálise .....	44
6.2. Fitoterapia.....	44
6.2.1. <i>Panax ginseng</i> .....	45
6.2.2. <i>Hypericum perforatum</i> L. ....	45
6.2.3. <i>Valeriana officinalis</i> L. ....	46
6.2.4. <i>Rhodiola rosea</i> L. ....	47
6.3. Prática de exercício físico .....	47
7. Profissionais de saúde na prevenção e gestão da doença.....	48
7.1. O papel do Farmacêutico .....	48
7.2. Intervenção médica .....	49
8. Conclusão .....	51
9. Referências Bibliográficas .....	52

**Parte I**

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM  
FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

---



**Farmácia Ideal**

Orientador: Dr. Alexandre Rego

## **Abreviaturas**

**AcF** – Acompanhamento Farmacoterapêutico

**ANF** – Associação Nacional de Farmácias

**CCM-SNS** – Centro de Controlo e Monitorização do Serviço Nacional de Saúde

**CTT** – Correios, Telégrafos e Telefones

**FI** – Farmácia Ideal

**MNSRM-EF** – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia

**MRSM** – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**PIM** – Preparação Individualizada da Medicação

**RCM** – Resumo de Características do Medicamento

**SNS** – Serviço Nacional de Saúde

**SWOT** – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

## **I. Introdução**

A Farmácia Comunitária é a face mais visível da profissão, tendo o farmacêutico comunitário um papel essencial na promoção da saúde e bem-estar da população.<sup>1</sup>

Em muitas zonas do nosso país, a farmácia é a única ponte de ligação a profissionais de saúde, cabendo ao farmacêutico solucionar transtornos de saúde menores, através da dispensa e aconselhamento de MSRM, MNSRM-EF e outros produtos, e promoção de estilos de vida mais saudáveis. Deste modo, estabelece-se uma relação de grande confiança entre o utente e o farmacêutico.

Atualmente, o aconselhamento farmacoterapêutico é um dos alicerces de crescimento da Farmácia Comunitária, tendo uma importância extrema na proximidade e acompanhamento dos utentes, promovendo o uso racional dos medicamentos e a adesão à terapêutica.

O estágio curricular em Farmácia Comunitária que integra o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é uma mais valia, pois permite a aplicação prática dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso e possibilita o desenvolvimento de competências sociais e técnicas necessárias para a boa prática da profissão.

Realizei o meu estágio curricular na Farmácia Ideal (FI), no Feijó, em Almada, sob a orientação do Dr. Alexandre Rego que me acolheu de uma forma bastante integradora e amável. Este estágio teve início a 16 de setembro de 2019 e término a 20 de janeiro de 2020, com um total de 810 horas.

Com o objetivo de analisar de forma mais crítica o meu período de estágio, baseio-me na análise SWOT que contém os pontos fortes (*Strengths*), os pontos fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) que encontrei durante este período de formação.

## **2. A Farmácia Ideal**

A FI situa-se no Feijó, em Almada, com início de atividade em maio de 2014, sob a direção técnica do farmacêutico Dr. António Manuel Alves Filipe Joaquim.

Esta farmácia integra o grupo Elo Farma, uma rede nacional de apoio às farmácias na intermediação da negociação com os parceiros, no desenvolvimento de competências e serviços, e na comunicação proporcionando suporte, confiança e negócio para todos os seus aderentes. Este grupo contém várias farmácias localizadas pelo país, tendo como objetivo tornar possível o acesso às melhores ferramentas de gestão, aumentar a rentabilidade do

negócio, usufruir de melhores preços (negociações privilegiadas com fornecedores) e ter um maior apoio e consultoria nas áreas de recursos humanos e prestação de serviços.<sup>2</sup>

O seu horário de atendimento é de segunda a domingo das 8h30 às 24h00, incluindo os feriados. Como consequência deste horário alargado, a equipa da FI é composta por 14 pessoas, tendo 9 farmacêuticos e 5 técnicas auxiliares de farmácia.

### **3. Análise SWOT**

#### **3.1. Pontos Fortes**

##### **3.1.1. Espírito de equipa**

Um dos receios ao iniciar uma função num local de trabalho novo é, inevitavelmente, a integração na equipa de trabalho. A FI destaca-se pela simpatia, solidariedade, entreatada e ética profissional da equipa que a compõe. Desde o primeiro dia de estágio, sempre me senti acolhida e bem-vinda por todos os membros da equipa, que se demonstraram disponíveis a esclarecer todas as minhas dúvidas e me ajudaram de forma incansável a desenvolver as minhas capacidades e a enfrentar o receio do atendimento ao balcão.

Devo a esta equipa uma gratidão enorme, pois tiveram um grande papel no meu crescimento tanto a nível pessoal como a nível profissional, assim como no gosto, carinho e respeito pelo ato farmacêutico.

##### **3.1.2. Horário de Funcionamento**

O facto da FI ter um horário alargado (8h30-24h00) todos os dias do ano, permitiu-me experienciar horas de fecho e contactar com uma elevada heterogeneidade de pessoas. Durante a semana encontrei um público idoso, mais direccionado para a medicação sujeita a receita médica, enquanto durante o fim-de-semana deparei-me com um público jovem/adulto, tendo como objetivo a compra de medicação não sujeita a receita médica e dermocosmética.

##### **3.1.3. Plano de estágio**

O meu estágio dividiu-se, essencialmente, em 3 etapas, sendo todas elas essenciais para a minha formação ser mais completa e versátil.

Numa primeira fase, estive no *BackOffice* a assistir e, posteriormente, executar a receção de encomendas, a etiquetar produtos e a armazená-los nos seus respetivos locais, a fazer reposição de *stock* nos lineares e gôndolas, e a auxiliar no processo do receituário. Esta etapa

foi uma grande ajuda na familiarização com a maioria dos medicamentos e na minha orientação relativamente à disposição dos produtos na farmácia.

Numa segunda fase, e não descurando as tarefas anteriores quando me eram atribuídas, passei para a zona dos balcões, onde estive a observar os atendimentos dos meus colegas de forma a executar futuramente um atendimento personalizado e completo. Após algum tempo de observação, comecei a fazer atendimentos com a supervisão de colegas e, com o avançar do tempo, fui melhorando a dinâmica com os utentes e consolidando conhecimento.

Posteriormente, apesar de ainda sentir algum nervosismo perante a relação farmacêutico-utente, o farmacêutico que me acolheu na FI depositou confiança em mim, acreditando que tinha capacidades para fazer o atendimento de forma autónoma, com a devida supervisão.

#### **3.1.4. Organização e gestão de tarefas**

A FI é composta por 5 balcões, sendo que cada balcão tem uma equipa correspondente responsável pela organização e reposição dos seus respetivos lineares e gôndolas. Relativamente às encomendas, estas são feitas automaticamente pelo sistema, exceto as de dermocosmética e puericultura.

A organização do armazém facilita a aprendizagem, pois é feita por marcas, no caso da dermocosmética, puericultura, bucodentários, ortopedia e suplementação e por forma farmacêutica, no caso dos restantes medicamentos. Entre as formas farmacêuticas, o armazenamento está dividido em comprimidos, gotas auriculares, colírios, pomadas, xaropes, granulados, pílulas, supositórios, óvulos, injetáveis e inaladores.

#### **3.1.5. Cartão de Fidelização**

Dado que a FI não pertence às Farmácias Portuguesas, esta tem um cartão de fidelização próprio. O objetivo deste cartão é a acumulação de pontos a cada compra que, consoante os produtos e suas margens, é convertida em valores monetários para descontar na próxima compra.

Com a apresentação deste cartão, contacto telefónico ou contribuinte, é possível aceder ao histórico da medicação do utente, assim como a todos os dados associados, o que é uma mais valia, pois nem sempre o utente se lembra do nome dos medicamentos e respetivos laboratórios. Além disso, é um fator importante no controlo da medicação, através da visualização da data da última compra, detetando situações de uso incorreto ou abuso de medicação.

A FI procura ter sempre os medicamentos/genéricos que os clientes fidelizados costumam utilizar criando, assim, uma relação de confiança e segurança que se reflete numa grande fidelização por parte dos utentes, que mesmo vivendo longe, têm preferência por esta farmácia.

### **3.1.6. Serviços farmacêuticos prestados**

O espaço é composto por um gabinete destinado ao atendimento personalizado, à medição de parâmetros bioquímicos e à administração de vacinas e medicamentos injetáveis.

Todos os meses, a FI disponibiliza um calendário de atividades direcionadas ao público, sendo que existem algumas a ocorrer semanalmente, proporcionando um acompanhamento contínuo ao utente, tais como:

- a) Consultas de Nutrição: dieta EasySlim®;
- b) Aconselhamento Farmacoterapêutico pela AcF: um serviço inovador e recente que visa um maior apoio aos utentes polimedicados;
- c) Ecografia 4D (gratuito);
- d) Consulta de Podologia.

De forma menos regular, realizam-se rastreios de Osteoporose, workshops relacionados com a Diabetes, avaliações capilares e diagnósticos de pele.

Além destes serviços prestados, diariamente está à disposição do utente a medição dos parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total, triglicéridos), o controlo da pressão arterial e pulsação e a administração de vacinas e medicamentos injetáveis.

Esta diversidade de serviços contribuiu para a minha aprendizagem e formação ao longo do estágio curricular.

### **3.1.7. Receituário**

Ao longo do estágio tive contacto com a verificação de receitas materializadas, cujo processo é essencial pois permite detetar erros de prescrição, como dosagens erradas ou a troca de um medicamento.

A primeira verificação é no ato do atendimento ao balcão, existindo vários elementos que devem ser confirmados pelo profissional de saúde no momento da receção da receita, tais como: o modelo da receita, a indicação do número de utente/número de beneficiário, a entidade responsável, a exceção legal para a prescrição manual, a validade da prescrição e a assinatura e vinheta do médico. A segunda validação ocorre no dia a seguir por uma

farmacêutica designada para esta função e caso se detetem erros, estas são agrupadas para ser possível a sua resolução e o posterior contacto com o utente ou médico, se necessário.

Por fim, todas as receitas são novamente revistas por um farmacêutico experiente neste processo e separadas por entidades. No final de cada mês, as receitas do SNS são recolhidas pelos CTT e enviadas para o CCM-SNS, e as das restantes entidades são entregues na ANF pessoalmente.

Ao ajudar nesta tarefa, aprendi a verificar receitas materializadas, ganhei um maior conhecimento das diversas entidades existentes e das associações mais prescritas pelos médicos.

### **3.1.8. Gestão de stocks**

Hoje em dia, um dos maiores problemas na área da saúde é a escassez de medicamentos e o enorme impacto que tem na saúde dos utentes.

O Brintellix<sup>®</sup>, o Trajenta<sup>®</sup>, o Spiriva Respimat<sup>®</sup>, o Sinemet<sup>®</sup> são alguns exemplos de medicamentos esgotados durante o meu estágio. De forma a minimizar esta situação, é imprescindível haver uma boa gestão e controlo dos *stocks*.

Na FI, o Dr. Alexandre, um dos farmacêuticos adjuntos, é responsável, especificamente, pela encomenda de medicamentos esgotados, estando sempre alerta e em contacto com os laboratórios. Portanto, de 15 em 15 dias é feita uma análise consoante as vendas e define-se quais os medicamentos que precisam de um maior *stock* e as quantidades. Dado que estava sob a orientação do Dr. Alexandre, a minha responsabilidade era fazer o contacto com os distribuidores que fornecem a farmácia, de forma a garantir continuamente o *stock* dos medicamentos necessários.

Dada a regularidade com que fazia esta tarefa, tinha uma maior noção dos medicamentos esgotados, facilitando o atendimento ao balcão quando estes eram pedidos.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Sistema informático: 4Digital Care<sup>®</sup>**

O 4Digital Care<sup>®</sup> é um sistema informático bastante simples, de fácil aprendizagem, com assistência permanente em caso de haver algum problema informático e organizado em diversas secções, sendo as de atendimento, gestão de *stock* e clientes, as que mais utilizei. Este programa possibilita a criação de fichas de utentes, onde fica registado o histórico de vendas,

podendo o profissional de saúde consultar toda a medicação que o doente faz, assim como evita erros de cedência de medicamentos no ato da venda.

Contudo, existem algumas falhas, como a disponibilização de informação científica sobre os medicamentos ao farmacêutico (conselhos de utilização, posologia, interações, contraindicações), levando a que os atendimentos sejam mais demorados, dado que apenas obtinha essas informações abrindo o Resumo de Características do Medicamento (RCM).

O facto do 4Digital Care<sup>®</sup> ser um programa pouco utilizado, sendo o Sifarma<sup>®</sup> o sistema informático mais utilizado nas farmácias, constitui uma desvantagem no futuro, pois não tenho nenhum contacto com este sistema, podendo ser necessária alguma formação para a sua utilização.

### **3.2.2. Inexperiência no atendimento ao público**

Sem dúvida, o atendimento ao balcão foi alvo de algum nervosismo, dado que este estágio curricular era o meu primeiro contacto com a farmácia comunitária. É o culminar de 5 anos de estudo e a insegurança e inexperiência refletem-se neste momento. Um dos principais receios era saber conduzir o atendimento, conseguir associar de forma rápida os medicamentos à patologia, ter a resposta a todas as questões do utente, nomeadamente posologias, interações, etc. Como consequência, inúmeras vezes tive de esclarecer dúvidas com os membros da equipa ou pedir auxílio no atendimento e isso levava a alguma impaciência e descontentamento por parte do utente.

Com o avançar do tempo, ao adquirir um maior conhecimento relativo aos medicamentos, ganhei mais autonomia e confiança, conseguindo estabelecer uma relação mais profissional e mais próxima com o utente.

### **3.3. Oportunidades**

#### **3.3.1. Formação contínua**

Ao longo deste período, tive a oportunidade de estar presente em diversas ações de formação internas, agendadas pela FI com os formadores/representantes das diversas marcas, tendo o objetivo de apresentarem novos produtos de venda livre da respetiva marca/laboratório, alterações dos produtos e lembrarem as suas características. Além disso, juntamente com a restante equipa, participei num workshop de “*Soft Skills*”, que teve como foco as técnicas para melhorar o atendimento ao balcão.

A FI também me deu a oportunidade de assistir a diversas formações externas na área da dermocosmética, puericultura, suplementação e veterinária.

Sendo o farmacêutico um profissional de saúde que deve estar em constante renovação do seu conhecimento sobre todas as áreas, farmacológicas e não farmacológicas, estas formações são de extrema importância para melhorar o aconselhamento ao utente.

No Anexo I apresento uma tabela com as formações internas e externas que a FI me proporcionou.

### **3.3.2. Implementação de novos serviços**

Durante o meu período de estágio, a FI implementou a Preparação Individualizada da Medicação (PIM), serviço em que o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas para uso oral, consoante a posologia prescrita, utilizando um dispositivo de múltiplos compartimentos selado na farmácia e descartado após a sua utilização.<sup>3</sup>

A PIM é um serviço de entrega na própria farmácia, ao domicílio do utente ou em estruturas residenciais para idosos, tendo como objetivos promover a maior adesão à terapêutica e auxiliar o utente na correta administração dos medicamentos.<sup>3</sup>

Infelizmente não observei a preparação de nenhum dispositivo, mas tive a oportunidade de aprender como é feita e reconhecer a sua maior valia na vida dos utentes e no uso racional dos medicamentos.

### **3.3.3. Aconselhamento na área da dermocosmética, suplementação alimentar e veterinária**

Hoje em dia, existe uma crescente preocupação com a beleza e com o bem-estar tanto próprio como dos animais, e cada vez mais, em primeira instância, as pessoas recorrem à farmácia e ao farmacêutico para terem o melhor aconselhamento.

O aconselhamento nas áreas da dermocosmética, suplementação alimentar e veterinária foi onde senti mais dificuldade, pois não tinha um conhecimento alargado sobre as inúmeras opções dentro de cada marca, levando a alguma hesitação na altura de aconselhar o utente.

Posto isto, o estágio, sendo uma unidade curricular integrante do curso de MICEF, permite estar em contacto com variadas áreas, de forma a aprofundar conhecimentos e a fomentar a capacidade de adaptação e resposta face a situações novas quando confrontados com este tipo de temáticas.

### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1. Solicitação de MSRM sem posse da mesma**

A tentativa de adquirir MSRM sem receita médica é uma das situações mais comuns na farmácia. Nas primeiras semanas, confesso que me impressionou a quantidade de pessoas que tem uma forte dependência aos medicamentos, ao ponto de tomarem doses excessivas sem terem a consciência dos efeitos adversos que podem provocar.

As benzodiazepinas e os antibióticos são os medicamentos mais requeridos e dada a impossibilidade da dispensa sem receita médica, proporcionam-se momentos de grande descontentamento e incompreensão por parte do utente, levando, por vezes, a situações desagradáveis.

É visível que o fácil acesso a todos os conteúdos via *internet*, contribui para a automedicação baseada em informações duvidosas que retêm por esta via, constituindo uma forte ameaça não só à saúde da população como também ao bom funcionamento das farmácias comunitárias.

### **4. Conclusão**

Ao fazer uma reflexão sobre o estágio em farmácia comunitária, é claro o papel de extrema importância que o farmacêutico tem no dia-a-dia de toda a população. É, sem dúvida, uma profissão desafiante tanto a nível pessoal como profissional e gratificante, pois ao partilharmos o nosso conhecimento diariamente contribuímos para melhorar a saúde de cada utente que passa por nós.

É cada vez mais imperativo que, como profissionais de saúde, devemos estar em constante atualização do nosso conhecimento, com o objetivo de prestar o melhor aconselhamento possível e promover o uso racional do medicamento.

Este estágio foi uma oportunidade não só para consolidar todo o conhecimento teórico adquirido ao longo do curso e para desenvolver as minhas capacidades, como também para perceber se será esta a vertente que pretendo seguir no meu futuro.

Chegando ao fim, agradeço à equipa da Farmácia Ideal pela ajuda, partilha de conhecimento, boa disposição, compreensão e amizade que tornaram esta experiência mais enriquecedora.

## 5. Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos – **A Farmácia Comunitária** (Acedido a 19 de fevereiro de 2020). Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
2. Rede Elo Farma – **Quem somos** (Acedido a 19 de fevereiro de 2020). Disponível em <http://www.elofarma.com/>
3. Ordem dos Farmacêuticos. **Preparação Individualizada da Medicação (PIM)**. Normal Geral da Ordem dos Farmacêuticos nº 30-NGE-00-010-02 de 09-10-2018 (Acedido a 20 de fevereiro de 2020). Disponível em [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_00\\_010\\_02\\_1834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf)

## 6. Anexos

**Anexo I** – Formações internas e externas ao longo do estágio curricular.

<b>INTERNAS</b>	<b>EXTERNAS</b>
Octiset®	Uriage®
Lazartigue®	Nestlé®
Lierac®	Nuxe®
Tilman®	Pharmanord®
Jaba®	ANF (espaço animal)
Aboca®	
Pranarom®	
Arkopharma®	
Yfarma®	
Gameiros®: Terapharma	

**Parte II**

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM  
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

---



Pfizer Biofarmacêutica

Orientadora: Dra. Ana Mafalda Cruz

## **Abreviaturas**

**APAPE** – Associação Portuguesa de Arritmologia, Pacing e Electrofisiologia

**APIFARMA** – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

**ASTOR** – Associação para o Desenvolvimento da Terapia da Dor

**BU** – *Business Unit*

**CMDh** – *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human*

**COVID-19** – Infeção provocada por SARS-CoV-2

**DGS** – Direção Geral de Saúde

**DIM** – Delegado de Informação Médica

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

**FI** – Folheto Informativo

**IF** – Indústria Farmacêutica

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

**IPRC** – Instituto Português do Ritmo Cardíaco

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**PRAC** – Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)

**RCM** – Resumo de Caraterísticas do Medicamento

**SWOT** – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

## **I. Introdução**

O curso de Ciências Farmacêuticas destaca-se pela sua abrangência e multidisciplinaridade na área das Ciências da Saúde, podendo o farmacêutico, profissional de saúde altamente especializado no medicamento, atuar em diversos setores do mercado farmacêutico, nomeadamente na IF.

A IF, de acordo com a APIFARMA, tem “a missão de fomentar a inovação e o desenvolvimento de terapêuticas que respondam às necessidades de tratamento e prevenção de novas doenças, bem como disponibilizar medicamentos que constituam uma melhoria para a saúde e qualidade de vida das populações.”<sup>1</sup>

Além do estágio curricular obrigatório em Farmácia Comunitária, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) oferece aos seus alunos a oportunidade de realizar outro estágio numa área do seu interesse, de forma a alargar o seu conhecimento e a ter uma visão mais clara da intervenção do farmacêutico nas várias fases do medicamento.

Ao longo do curso, o setor da IF sempre me despertou bastante interesse, daí ter optado pela realização de um estágio na Pfizer Biofarmacêutica, no departamento de *Medical Affairs*, sob a orientação da Dra. Ana Mafalda Cruz, *Senior Medical Advisor*, com a duração de 2 meses (janeiro a março de 2020).

De seguida, apresento uma breve contextualização da empresa referida e a análise SWOT que tem como objetivo a análise crítica do meu período de estágio, contendo os pontos fortes (*Strengths*), os pontos fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) que encontrei durante este tempo de formação.

## **2. Contextualização da empresa**

A Pfizer Biofarmacêutica é uma empresa multinacional, sediada em Nova Iorque, Estados Unidos e marca presença em Portugal desde 1955, perfazendo, em 2020, 65 anos de existência. Esta empresa tem como missão “ser uma empresa biofarmacêutica de excelência, que inova para trazer terapêuticas que melhorem significativamente a vida das pessoas, em todas as fases da sua vida.”<sup>2</sup>

De forma a desenvolver respostas inovadoras, a Pfizer investe em 6 principais áreas de investigação: oncologia, doenças raras, medicina interna, vacinas, imunologia e inflamação e anti-infecciosos.<sup>3</sup> Para tal, criaram incubadoras de investigação, bolsas de investigação e colaborações com centros de investigação e hospitais, pois o apoio à investigação e a interação entre a equipa Pfizer, os profissionais de saúde, os investigadores, os académicos, as universidades e estes centros são de extrema importância.<sup>4</sup>

Estruturalmente, a Pfizer tem uma estrutura diferente da de pirâmide, ou seja, existem 6 departamentos direcionados às áreas terapêuticas acima descritas e, adicionalmente, as chamadas *Enabling Functions*, das quais fazem parte a Farmacovigilância, a área de *Health and Value* (Farmacoeconomia e Comunicação), os Assuntos Regulamentares, a Qualidade, a Logística, o Financeiro, o Departamento de Compliance, o Departamento Legal, os Recursos Humanos, a Informação Médica e o Departamento de Informática.

### **3. Departamento Médico (*Medical Affairs*)**

Durante os 2 meses, estagiei no departamento médico, mais especificamente na *BU* de *Internal Medicine*, auxiliando a Dra. Ana Mafalda Cruz, com o cargo de *Senior Medical Advisor*.

Cada *BU* corresponde a uma área terapêutica que internamente está dividida em 2 departamentos: o *Medical*, responsável pela área científica em causa e pela parte científica dos medicamentos que dela fazem parte, e o *Marketing*, focado na promoção destes mesmos. Adicionalmente, consoante a estratégia delineada pela empresa e por cada unidade, pode existir uma Força de Vendas (constituída pelos DIM), que põe em prática os planos desenvolvidos pela unidade e, é um elo de ligação no terreno entre a empresa e os profissionais de saúde.

Relativamente à *BU* em que estava inserida, tem medicamentos para doenças cardiovasculares, saúde da mulher (anticoncepcionais), sistema nervoso central, entre outras, sendo que na altura do estágio curricular os medicamentos em destaque tinham indicação terapêutica aprovada para doenças como a fibrilhação auricular e a cessação tabágica. Tive também oportunidade de trabalhar com medicamentos antihipertensores e anti-inflamatórios não esteroides.

#### **3.1. Funções de um *Medical Advisor***

O *Medical Advisor* tem diferentes tipos de interações, podendo estas serem divididas em dois grupos: interna e externa.

Internamente, é responsável por:

- a) Fazer uma revisão científica dos materiais promocionais e documentos regulamentares, como o RCM;
- b) Aconselhar outros departamentos internos, conforme necessário;
- c) Dar formação sobre uma área terapêutica e/ou os seus medicamentos aos departamentos de *Marketing* e Força de Vendas;
- d) Trabalhar em equipa e colaborar com as *Enabling Functions*.

Externamente, as principais funções são:

- a) Providenciar informação científica direta, precisa e de qualidade aos profissionais de saúde;
- b) Apoiar estudos clínicos, atividades de publicação e outros projetos científicos;
- c) Planejar e organizar reuniões de especialistas, de formação e eventos educacionais;
- d) Acompanhar a literatura e desenvolvimento dos produtos e da área terapêutica através da pesquisa regular de informação e da participação em congressos científicos;
- e) Interagir e desenvolver relações sólidas com os *Key Opinion Leaders* da prática clínica a nível nacional;
- f) Representar o Departamento Médico em reuniões globais da empresa;
- g) Preparar e participar em *Advisory Boards*, que são reuniões totalmente científicas, organizadas com o objetivo de obter informações específicas e/ou *feedback* de especialistas sobre questões científicas, comerciais e/ou de saúde.

## **4. Análise SWOT**

### **4.1. Pontos Fortes**

#### **4.1.1. Integração na equipa**

Desde o início, a Dra. Ana Mafalda Cruz acolheu-me de forma bastante inclusiva e motivadora. No primeiro dia, levou-me a conhecer os vários departamentos, em que me foram apresentadas as pessoas da empresa, conseguindo ter uma visão geral da organização estrutural da Pfizer.

Ao longo da primeira semana, fui recebida de forma bastante acolhedora pela restante equipa de *Internal Medicine*, estando os meus colegas sempre disponíveis para esclarecer qualquer dúvida que fosse surgindo e a auxiliar na adaptação a esta nova etapa, proporcionando um bom ambiente de trabalho.

Além disso, desde o primeiro dia, a Dra. Ana Mafalda Cruz integrou-me tanto nas reuniões internas de *Internal Medicine* como nas reuniões gerais entre os diversos Departamentos Médicos, contribuindo para uma maior proximidade às questões internas.

#### **4.1.2. Autonomia na realização de tarefas**

Durante o meu período de estágio, auxiliei a Dra. Ana Mafalda Cruz em algumas das suas tarefas, nomeadamente:

- a) Análise de dados de estudos clínicos de diversos medicamentos;
- b) Revisão e aprovação de materiais promocionais;
- c) Realização de apresentações via *PowerPoint* relativas a medicamentos Pfizer;
- d) Elaboração do Plano de Contingência de todos os medicamentos Pfizer da unidade em que estava inserida, avaliando as possíveis alternativas terapêuticas em caso de *stock out* e o correspondente impacto na saúde dos doentes;
- e) Alteração do RCM e do FI segundo as recomendações feitas pelo PRAC e pela CMDh.

Desta forma, saliento a confiança depositada para a realização de algumas das tarefas de forma autónoma, contribuindo para um maior desenvolvimento de competências profissionais.

#### **4.1.3. Contacto com outros departamentos**

Uma das razões que tornou este estágio curricular uma experiência extremamente enriquecedora foi a oportunidade de conhecer outros departamentos, tais como: *Promotional Quality; Marketing*, tendo duas perspetivas diferentes: de um medicamento da área cardiovascular e de um medicamento para uma doença rara; *Compliance; Medical Quality Oversight; Assuntos Regulamentares; Ensaio Clínicos; Farmacovigilância*; e, por fim, estive um dia a acompanhar um DIM nas suas visitas a hospitais e unidades de saúde.

Desta forma, foi possível ter uma visão mais ampla do trabalho desenvolvido na IF, das várias etapas do medicamento e da multidisciplinaridade do curso de MICF.

## **4.2. Pontos Fracos**

### **4.2.1 Duração do estágio**

Apesar de, e não desvalorizando, o facto da FFUC dar a oportunidade aos seus estudantes de descobrirem novas áreas em que o farmacêutico pode enveredar, a duração deste estágio não é um aspeto positivo. O período de 3 meses é curto para a adaptação ao setor da IF, principalmente à consolidação de todos os conhecimentos transmitidos neste contexto e ao método de trabalho da empresa.

Posto isto, considero que este deveria ser um aspeto a ter em conta no futuro, tendo como objetivo uma melhor preparação dos estudantes para a entrada no mercado farmacêutico, especificamente neste setor.

## **4.2.2 Status da área terapêutica**

Durante o meu período de estágio, tive a percepção de que o fluxo de trabalho é variável, estando muitas vezes relacionado com a fase de desenvolvimento em que os medicamentos se encontram. Um medicamento em *pipeline* (por exemplo, em fase de submissão às autoridades) tem um conjunto de atividades associadas diferentes de um medicamento que já esteja no mercado. Mesmo dentro destes, é importante ter em conta se são produtos em crescimento ou “maduros”.

Apesar de haver uma boa gestão desse tempo através de formações com outros departamentos, aquisição de conhecimentos relativamente à área terapêutica em que estava inserida, este fator foi impeditivo de ter uma atividade mais ativa nas funções de *Medical Advisor*.

## **4.3. Oportunidades**

### **4.3.1 Estágio na área de *Medical Affairs* e na Pfizer**

Quando entrei em contacto com a Pfizer a questionar a possibilidade de realizar o meu estágio curricular nas suas instalações, o departamento dos Recursos Humanos indicou os vários departamentos onde poderia estagiar, sendo um deles o de *Medical Affairs*. Inicialmente, não tinha conhecimento relativamente ao trabalho desenvolvido nesta área, porém, ao fazer alguma pesquisa e o esclarecimento por parte da Pfizer, despertou o meu interesse.

Sem dúvida, foi uma mais valia ter tido a oportunidade de estagiar numa empresa como a Pfizer Biofarmacêutica, uma das líderes do mercado farmacêutico, que se dedica à ciência de última geração e desenvolvimento de medicamentos que respondam às necessidades dos doentes em Portugal e no mundo.

### **4.3.2 Participação em Congressos**

De forma a enriquecer ainda mais esta experiência, tive a oportunidade de participar em 2 Congressos Científicos, nomeadamente no Arritmias 2020, organizado pela APAPE e pelo IPRC, e no 18º Convénio ASTOR com o tema Jornadas da Dor, em parceria com o Hospital Garcia da Orta.

Dado que tive contacto com ambas estas áreas, foi uma mais valia adquirir conhecimentos relativos a determinadas doenças e conhecer melhor os medicamentos Pfizer que estão no mercado.

## **4.4. Ameaças**

### **4.4.1 Curso de MICF e a Indústria Farmacêutica**

O meu conhecimento relativamente ao setor da IF era um pouco limitado. Ao longo do meu percurso académico, fui tendo contacto com algumas áreas, contudo, não é possível ter uma visão abrangente das várias carreiras que o farmacêutico pode seguir, além de Farmácia Comunitária e de Farmácia Hospitalar, antes do estágio curricular.

Relativamente ao departamento de *Medical Affairs*, sabia da sua existência neste setor através de pesquisa por iniciativa própria, mas no que toca aos diversos cargos e, especificamente, às funções que um *Medical Advisor* desempenha este conhecimento era escasso.

Penso que o curso deveria ter uma maior versatilidade direcionada à IF, de forma a permitir aos estudantes conhecer a multidisciplinaridade da profissão farmacêutica.

### **4.4.2 Oportunidades de emprego na Indústria Farmacêutica**

Um dos principais requisitos para qualquer cargo no mercado de trabalho é a experiência e no que toca à IF, este fator é, muitas vezes, um fator de exclusão. O facto de algumas indústrias não estarem dispostas a aceitar farmacêuticos recém-formados, por exemplo por falta de recursos para a preparação destes mesmos, é um obstáculo para quem deseja iniciar uma carreira neste setor.

### **4.4.3 Impacto do COVID-19**

Dada a gravidade da situação com que o nosso país e o resto do mundo se deparam, é inevitável o impacto negativo durante este período de estágio. À medida que as recomendações das autoridades de saúde e governamentais iam sendo dadas, a Pfizer sempre teve como prioridade a saúde de todos os seus colaboradores, tomando decisões imediatas para tal.

Algumas dessas decisões foi a suspensão de todas as atividades comerciais e médicas que requeriam interação presencial, substituindo por formato visual, caso possível; suspensão da participação da Pfizer em eventos nacionais até ao final de março e em eventos internacionais até ao fim de abril; e adiamento ou substituição de todas as reuniões internas presenciais previstas para o mês de março por formato visual.

Enquanto possível, a Dra. Ana Mafalda Cruz foi ajustando o meu plano de estágio, de forma a conseguir retirar o máximo de conhecimento e desenvolver as minhas competências

profissionais. Contudo, devido à situação atual e à suspensão dos estágios curriculares por parte da Universidade de Coimbra, não foi possível ter a oportunidade de realizar algumas das atividades que estavam no meu plano de estágio.

#### **4.4.4 Profissionais de outras áreas**

A IF, pela sua versatilidade, é uma possibilidade de emprego para farmacêuticos e não só, também para profissionais de medicina, bioquímica, gestão, economia, biologia, entre outros. Apesar de cada um acrescentar o seu valor à empresa, não descurando das suas capacidades para executar as funções destinadas, existem determinados cargos que devem ser ocupados por um profissional de saúde especialista do medicamento, dada a sua multidisciplinaridade e competências desenvolvidas ao longo da sua formação académica.

Por exemplo, relativamente ao cargo de *Medical Advisor*, penso que o farmacêutico é o profissional mais adequado e com todos os conhecimentos necessários para desempenhar esta função.

Posto isto, a contratação de outros profissionais é, claramente, uma ameaça para a carreira farmacêutica na IF.

## **5. Conclusão**

Este estágio curricular, apesar da curta duração, foi uma experiência muito enriquecedora e gratificante. Para além de ter sido o meu primeiro contacto com a IF, foi uma excelente oportunidade para ter um maior conhecimento prático deste mundo e uma mais valia para o meu desenvolvimento não só pessoal como também profissional.

Ao longo destes meses, esta área foi despertando cada vez mais o meu interesse, cultivando a vontade de aprofundar o meu gosto não só pela área de *Medical Affairs*, como também pela IF. Sem dúvida, levo deste estágio muitos ensinamentos e competências que me permitirão ser uma melhor farmacêutica no futuro.

Por fim, um agradecimento à Pfizer Biofarmacêutica pela oportunidade de estágio, a todos os colegas do departamento de *Internal Medicine* pela atenção, carinho e disponibilidade com que me acolheram e um agradecimento especial à Dra. Ana Mafalda Cruz pela orientação e partilha de conhecimentos, por me fazer sentir como um membro da equipa e pelo empenho em tornar este estágio o mais enriquecedor possível, tornando-se uma referência pelo seu profissionalismo.

## 6. Referências Bibliográficas

1. APIFARMA – **Missão** (Acedido a 7 de março de 2020). Disponível em <https://www.apifarma.pt/apifarma/Paginas/Miss%c3%a3o.aspx>
2. Pfizer – **Pfizer em Portugal e no Mundo** (Acedido a 7 de março de 2020). Disponível em <https://www.pfizer.pt/pt-pt/pfizer-em-portugal>
3. Pfizer – **Áreas de Investigação Prioritárias** (Acedido a 7 de março de 2020). Disponível em <https://www.pfizer.pt/pt-pt/investigacao-prioritarias>
4. Pfizer – **Apoio à Investigação** (Acedido a 7 de março de 2020). Disponível em <https://www.pfizer.pt/pt-pt/nossa-ciencia-apoio-a-investigacao>

## Parte III

# MONOGRAFIA

---

“Sugestões para mitigar o elevado consumo de antidepressivos e ansiolíticos em Portugal”

Orientadora: Professora Doutora Maria Graça Campos

## RESUMO

A depressão é, atualmente, uma das doenças predominantes e a principal causa de incapacidade em todo o mundo. Como afirma o psiquiatra, professor e escritor Augusto Cury, “A depressão é o último estágio da dor humana”, não sendo apenas um estado de tristeza, mas sim um sentimento e um estado de espírito que nem sempre é visível aos olhos das pessoas que a rodeiam.

O consumo de psicofármacos tem vindo a ser cada vez mais evidente, nomeadamente os subgrupos de antidepressivos e antipsicóticos, tornando-se um importante problema de saúde pública que deve ser alvo de uma intervenção mais direcionada e precoce.

Devido à complexidade e heterogeneidade desta doença, a medicina personalizada é uma mais-valia para uma abordagem terapêutica de sucesso, tendo um papel crucial em todas as fases do processo, como a prevenção, o diagnóstico, o prognóstico, o tratamento e o *follow-up*. Dada a variedade de antidepressivos, a sua escolha deve ser feita consoante o perfil do doente, a histórica clínica e as suas condições socioeconómicas.

Atualmente, a terapêutica disponível atua, principalmente, na modulação dos neurotransmissores, nomeadamente da serotonina e da noradrenalina, contudo existem diversas limitações à sua utilização, tais como os efeitos adversos que provoca, o insucesso do tratamento que muitas das vezes leva a recaídas, não conseguindo o doente atingir a remissão total da doença, ou ainda devido à dependência que pode estar associada a este tipo de tratamentos.

A correlação entre a ansiedade, a insónia e os sintomas depressivos leva a que o grupo dos ansiolíticos, nomeadamente as benzodiazepinas, seja muitas vezes associado a uma terapêutica antidepressiva. Apesar de serem considerados fármacos seguros e eficazes no tratamento a curto prazo, a sua utilização a longo prazo é controversa devido à tolerância e adição que originam.

Outra característica desta perturbação é o surgimento de ideias suicidas, que é algo bastante recorrente, pois estudos demonstram que 9 em cada 10 indivíduos sofrem de distúrbios psiquiátricos colocando um término nas suas vidas, dos quais 2/3 são indivíduos com depressão. Pelo que, é de extrema importância estar alerta a evidências do agravamento dos sintomas depressivos, devendo ser feita uma monitorização e acompanhamento mais próximo e com maior frequência do percurso do doente por parte da equipa médica e farmacêutica responsável.

O farmacêutico também tem um papel crucial não só no sucesso do tratamento, como também numa fase precoce desta doença, dado que a farmácia é, muitas vezes, o primeiro

local a que os portugueses recorrem para questões relacionadas com a saúde, mantendo um contacto de maior proximidade e confiança com os utentes. Uma deteção precoce de eventuais sintomas que se caracterizem como depressivos pode fazer a diferença na remissão total da doença e na recuperação da saúde e bem-estar do indivíduo. Mesmo numa fase posterior, pós-diagnóstico, o farmacêutico continua a ser uma figura de grande relevância, podendo atuar na promoção da adesão à terapêutica, no esclarecimento de dúvidas em relação ao esquema da toma e possíveis efeitos adversos e no acompanhamento farmacoterapêutico do utente.

Apesar de ainda existirem muitas questões para esclarecer relativamente ao mecanismo fisiopatológico desta doença, é evidente o enorme impacto que tem na vida pessoal, social e profissional dos indivíduos por ela afetados. As terapêuticas não farmacológicas atuam como coadjuvante no aumento da eficácia e resposta ao tratamento convencional, nomeadamente os diversos tipos de psicoterapia. A fitoterapia também pode apresentar uma variedade de benefícios para o doente e ajudar a reduzir o impacto de uma medicação mais complexa, pelo menos em situações mais leves.

Neste sentido, o principal objetivo desta monografia consiste em analisar estas mesmas terapêuticas, assim como expor algumas teorias que visam explicar a origem deste distúrbio e referenciar vários tipos de abordagens não farmacológicas, assim como algumas opções terapêuticas com Medicamentos à base de Plantas, deixando as opções medicamentosas mais frequentemente usadas para os casos moderados e graves.

**Palavras-chave:** Transtornos Depressivos; Depressão; Transtornos de Ansiedade; Terapêutica não farmacológica; Psicoterapia; Fitoterapia.

## ABSTRACT

Currently, depression is one of the most prevalent diseases and the leading cause of disability in the whole world. As the psychiatrist, teacher and writer Augusto Cury states, “Depression is the last stage of human pain”, it is not just a state of sadness, but a feeling and a state of mind that not always is visible to the people around.

The consumption of psychotropic drugs has become increasingly evident, especially the subgroups of antidepressants and antipsychotics, which is becoming an important public health issue that should be target of a more direct and early intervention.

Because of the complexity and heterogeneity of this disease, personalized medicine is an asset for successful therapeutic approach, playing a crucial role in all the stages of the process, such as prevention, diagnosis, prognosis, treatment and follow-up. Given the variety of antidepressants, the choice should be made according to the patient’s profile, clinical history and socioeconomic conditions.

Nowadays, the available therapy acts, mainly, on the modulation of neurotransmitters, such as serotonin and norepinephrine, however there are several limitations to its use due to the adverse effects that it causes, the failure of treatment that in many cases leads to relapses, which makes it difficult to achieve the complete remission of the disease and the addiction that it causes.

The correlation between anxiety and insomnia and depressive symptoms leads to the association of the anxiolytics group, namely benzodiazepines, with the antidepressant therapy. Although they are considered safe and effective drugs in a short-term treatment, their long-term use is controversial because of the tolerance and addiction that it originates.

Another characteristic of this disorder is the appearance of suicidal thoughts. Studies show that 9 out of 10 people suffer from a psychiatric disorder that lead to the end of their life’s, number of which 2/3 are individuals with depression. These data reveal the importance of being alert if the depressive symptoms worsen, through a closer and more frequent monitoring and follow-up of the patients by their responsible medical team.

The pharmacist plays also a crucial role, not only in the success of the treatment, but in an early stage of this disease, since the pharmacy is often the first place chosen by the Portuguese to issues related with health care, keeping a closer and trustful relationship between these professionals and the people of the community. An early detection of characteristic depressive symptoms can make a difference in the total remission of this disease as well as in the recovery of the patient’s health and well-being. Even at a later stage, such as post-diagnosis, the pharmacist continues to be a highly relevant figure, with the ability to

promote the therapy adherence, to clarify questions about the intake schedule and possible adverse effects and to do a pharmacotherapeutic follow-up of the patient.

Despite the amount of questions about the pathophysiological mechanism that still without answer, it is clear the enormous impact that it has on the personal, social and professional individual's lives affected by it. Non-pharmacological therapies are a helpful adjuvant in increasing the effectiveness and response to the conventional treatment, for example the different types of psychotherapy. Phytotherapy can also bring a variety of benefits for the patient, especially in light situations.

In conclusion, the focus of this monography is to analyze these options in therapy, as well as to expose some of the theories that have the aim to explain the origin of this disorder and highlight several types of non-pharmacological approaches, as well as some therapeutic options with Herbal based Medicines, leaving the most frequently drug options used for moderate and severe cases.

**Keywords:** Depression Disorders; Depression; Anxiety Disorders; Non-pharmacological therapy; Psychotherapy; Phytotherapy.

## **Abreviaturas**

**5-HT** – Serotonina

**AMPA** – Ácido propiónico  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole

**ATC** – Antidepressivos Tricíclicos

**Bcl-2** – Proteínas anti-apópticas da família Bcl-2

**BDNF** – Fator neurotrófico derivado do cérebro

**BHE** – Barreira Hematoencefálica

**BZDs** – Benzodiazepinas

**CRH** – Hormona libertadora de corticotrofina

**CYP2C19** – Citocromo P450 2C19

**CYP3A4** – Citocromo P450 3A4

**DA** – Dopamina

**DMS-V** – do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5<sup>th</sup> edition)*

**DNA** – Ácido Desoxirribonucleico

**EAAT** – do inglês *Excitatory Amino Acid Transporter*

**ERK/MAPK** – do inglês *Extracellular signal-regulated kinase 1/2/mitogen-activated protein kinase*

**HPA** – Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

**IFN** – Interferões

**iGlu** – Recetores ionotrópicos do glutamato

**IP3** – Fosfoinosítido 3-cinase

**ISRS** – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

**ISRSN** – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina

**NA** – Noradrenalina

**NGF** – Fator de crescimento nervoso

**NMDA** – N-metil-D-aspartato

**NT-3** – Neurotrofina-3

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PI** – Psicoterapia Interpessoal

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**TAG** – Transtorno de Ansiedade Generalizada

**TAS** – Transtorno Afetivo Sazonal

**TCC** – Terapia Cognitivo-Comportamental

**TDM** – Transtorno Depressivo Maior

**TNF** – Fatores de necrose tumoral

## **1. Introdução**

Segundo a definição da OMS, Saúde é “um estado de completo bem-estar físico, mental e social, não apenas a ausência de doença”, o que significa que a saúde física e a mental andam de mãos dadas.<sup>1</sup> O bem-estar psicológico baseia-se no equilíbrio das funções mentais traduzindo-se em comportamentos adaptados às diferentes circunstâncias em que o indivíduo está envolvido.<sup>2</sup>

Por outro lado, uma doença mental descreve o sofrimento, incapacidade ou morbidade devido a distúrbios mentais, neurológicos ou ao uso de substâncias, que podem ter uma origem genética, biológica, psicológica, ou até devido a fatores sociais ou ambientais.<sup>2</sup> Alguns destes distúrbios de saúde mental e mais prevalentes, são transtornos depressivos e transtornos de ansiedade<sup>3</sup>, sendo que 2/3 dos indivíduos com depressão têm história clínica de episódios de ansiedade.<sup>4</sup>

Segundo o relatório de 2019 do Conselho Nacional de Saúde em Saúde Mental, o consumo de antidepressivos e ansiolíticos tem vindo a aumentar, o que se pode traduzir tanto em aspetos positivos, como uma melhor acessibilidade à terapêutica farmacológica, um melhor e precoce diagnóstico ou uma evolução das orientações clínicas para o tratamento desta doença, como em aspetos negativos, como o aumento da incidência deste transtornos, o que leva a um aumento da prescrição deste tipo de medicamentos.<sup>5</sup>

No entanto, a adição é um dos maiores problemas associados ao consumo de antidepressivos, dado que inicialmente a toma destes medicamentos é feita de forma voluntária e à medida que vai aumentando o seu efeito terapêutico, o indivíduo passa por uma necessidade e utilização compulsiva (“estado de adição”).<sup>6</sup>

Deste modo, as terapêuticas alternativas à farmacológica são cada vez mais recorrentes e preferenciadas relativamente a esta, nomeadamente a intervenção psicológica que traz inúmeros benefícios, desde a acessibilidade dos doentes ao tratamento, passando pela redução do encargo global com a depressão, pelo aumento da adesão à terapêutica e por um diagnóstico precoce nos Cuidados de Saúde Primários.<sup>7</sup>

## **2. Transtornos Depressivos**

Segundo o Gabinete de Estatísticas da União Europeia (Eurostat), com última atualização a 24 de fevereiro de 2020, Portugal é o país da União Europeia com a maior percentagem de depressão crónica em mulheres, nomeadamente 17,2%. No que toca à percentagem nos homens, esta desce consideravelmente, afetando 5,9% da população masculina portuguesa.

Esta doença afeta, maioritariamente, pessoas com idades compreendidas entre 65 e 74 anos, sendo que é uma das principais causas de suicídio.<sup>3,8</sup>

Os transtornos depressivos com maior prevalência são: transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo maior, transtorno depressivo persistente e transtorno afetivo sazonal. Todos eles têm uma característica em comum que é “a presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo.”<sup>9,10</sup>

## **2.1. Diferentes Tipos**

### **2.1.1. Transtorno Disruptivo da Desregulação do Humor**

A principal característica deste transtorno é a irritabilidade crónica grave, através de explosões de raiva verbais ou comportamentais derivadas da frustração e de humor persistentemente irritável ou zangado presente diariamente, afetando, maioritariamente, as crianças e adolescentes do sexo masculino. Muitas vezes, a classificação confunde-se com a de um transtorno bipolar, daí a necessidade de definir os critérios de diagnóstico para este tipo de transtorno.<sup>9,11</sup>

Além dos sintomas acima descritos, existem mais critérios para o diagnóstico deste tipo de transtorno, tais como, explosões de raiva três ou mais vezes por semana; todos os critérios referidos anteriormente estão presentes por doze meses ou mais, assim como estão presentes em, pelo menos, dois de três ambientes (ex. em casa, na escola, com os pares); os sintomas não são consequência dos efeitos psicológicos de uma substância ou de uma condição médica ou neurológica. Para uma criança/adolescente ser diagnosticada positivamente, os sintomas deverão ser evidentes antes de atingir os 10 anos de idade e devem estar presentes por um período de 12 meses ou mais.<sup>9,11</sup>

### **2.1.2. Transtorno Depressivo Maior (TDM)**

O TDM é um dos distúrbios de saúde mental mais comuns, afetando mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo.<sup>12</sup> Em 2008, a OMS classificou o TDM como sendo a 3ª causa mundial para a morbilidade e projetou que em 2030 este atingirá o 1º lugar.<sup>13</sup>

A sua manifestação pode ser em episódio isolado ou recorrente, podendo levar a uma forma de depressão crónica. Para que um episódio seja considerado recorrente tem de haver um espaçamento de, pelo menos, 2 meses consecutivos entre episódios e durante este tempo os sintomas não corresponderem aos critérios de diagnóstico para o TDM.<sup>9</sup>

Este transtorno caracteriza-se, principalmente, por um humor deprimido ou perda de interesse ou prazer nas atividades diárias, com duração de, pelo menos, 2 semanas, podendo levar a alterações no afeto e na função cognitiva. Outros sintomas que contribuem para um diagnóstico adequado são redução ou aumento do apetite levando à perda ou ganho de peso, insónia regular, fadiga ou perda de energia, sentimento de inutilidade e culpa excessiva e pensamentos de suicídio.<sup>9,10</sup>

Na gênese deste transtorno podem estar fatores temperamentais, como a falta de afeto ou a experiência de afetos negativos; ambientais, por exemplo acontecimentos traumáticos na infância; e genéticos, dado que numa família com história clínica de TDM, os familiares de 1º grau têm, aproximadamente, 40% de probabilidade de desenvolver esta doença.<sup>9</sup>

### **2.1.3. Transtorno Depressivo Persistente**

Segundo o DMS-V, este transtorno, também designado por Distímia, é a forma crónica do TDM, o que significa que ambas estão interligadas, podendo ocorrer em simultâneo.<sup>9</sup>

Uma das principais características que permite fazer a distinção entre os dois é o facto de os doentes com TDM conseguirem voltar a um estado de bem-estar no tempo em que não estão a experienciar um episódio depressivo, enquanto nos doentes com Distímia o estado depressivo é algo tão constante que não sabem o que é não estarem deprimidos. Outra das características que permite fazer a diferenciação é a severidade dos sintomas, que são menos severos comparando com os do TDM, porém mais duradouros.<sup>14</sup>

Os doentes com este tipo de transtorno tendem a ser sarcásticos, bastante exigentes, com mau humor frequente e tentam afastar-se das adversidades do dia-a-dia ao invés de as enfrentar.<sup>14</sup>

Relativamente ao diagnóstico, existem critérios que ajudam na melhor compreensão deste tipo de distúrbio, sendo requisito obrigatório que os sintomas estejam presentes há mais de 2 anos. Juntamente com este requisito está humor deprimido diariamente, perda ou ganho de apetite, insónia, baixa energia, baixa autoestima, dificuldade em tomar decisões e sentimento de desesperança. O mais comum nestes doentes é o sofrimento constante afetar a vida social, profissional ou outras áreas importantes para o indivíduo.<sup>9,15</sup>

Este diagnóstico nem sempre é algo simples, dada a possibilidade de o desenvolvimento da Distímia estar associado a transtornos de personalidade ou de ansiedade.<sup>15</sup>

#### **2.1.4. Transtorno Afetivo Sazonal (TAS)**

O TAS é considerado um subtipo do TDM que ocorre anualmente durante as estações frias, especialmente no Inverno. Este transtorno afeta, maioritariamente, pessoas jovens que, durante este período, experienciam um estado depressivo, sentimentos de culpa e inutilidade, irritabilidade aumentada, fadiga extrema e, um fator característico deste transtorno, um desejo e aumento do apetite por comida de elevadas calorias, resultando num aumento de peso. Outras características determinantes no diagnóstico são a remissão total dos sintomas aquando do início das estações quentes e a frequência de episódios durante, no mínimo, 2 anos.<sup>10,16-18</sup>

Apesar de a causa permanecer desconhecida, existem estudos que direcionam para uma combinação de fatores biológicos e psicológicos. Uma das hipóteses baseia-se na cadeia de síntese da melatonina, que leva à alteração dos níveis de 5-HT. A 5-HT é um neurotransmissor responsável pela regulação do sono, humor, apetite e quando os seus níveis se encontram baixos pode provocar mau humor, irritação, insónia ou ansiedade.<sup>19,20</sup>

Portanto, o ciclo circadiano de secreção da melatonina desencadeia-se através da captação de luz pela retina, que vai estimular o núcleo supraquiasmático situado no hipotálamo. Este, por sua vez, inibe a glândula pineal de converter 5-HT em melatonina. Dado que, durante as estações frias, a exposição à luz solar é praticamente nula, este mecanismo de inibição não se verifica e a glândula pineal começa a sintetizar melatonina, através da acetilação e metilação da 5-HT. Contudo, continua a ser uma teoria bastante estudada, de forma a chegar a uma melhor compreensão da correlação entre 5-HT/melatonina e o TAS.<sup>20,21</sup>

### **3. Transtornos Depressivos**

O medo e a ansiedade excessivos são as principais características deste tipo de transtornos. O medo em situação normal é um mecanismo de sobrevivência e está associado à “resposta emocional a um perigo iminente real ou perceptível” e a ansiedade à “antecipação de uma ameaça futura”.<sup>9</sup>

Os transtornos de ansiedade mais comuns são os ataques de pânico e os transtornos de ansiedade generalizada.<sup>9,22</sup>

#### **3.1. Diferentes Tipos**

##### **3.1.1. Ataques de Pânico**

Os ataques de pânico são ataques abruptos de medo excessivo que atingem um pico máximo numa questão de minutos, acompanhados de sintomas físicos. Normalmente, são inesperados e recorrentes, o que faz com que o indivíduo esteja numa preocupação constante

com a possibilidade de sofrer novos ataques. Para impedir que tal aconteça, tentam evitar ao máximo locais, situações, comportamentos que possam estar associados a estes ataques, podendo afetar a rotina diária e a vida profissional e social.<sup>9,22</sup>

Durante estes ataques, o indivíduo pode experimentar os seguintes sintomas: palpitações, taquicardia, sudorese, tremores, sensação de sufocamento/asfixia, calafrios e, em situações mais graves, pensamentos de morte.<sup>9,22</sup>

Este tipo de transtorno apenas é diagnosticado positivamente se estes sintomas não forem derivados dos efeitos de uma substância/medicamento, de um algum tipo de doença ou se não forem bem explicados por outro tipo de transtorno.

Na sua origem podem estar fatores como experiências traumáticas na infância (ex. abuso sexual ou físico), problemas familiares ou sociais.<sup>9,22</sup>

### **3.1.2. Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)**

No TAG existe uma sobrestima do perigo nas situações que se temem ou se tentam evitar. Os indivíduos com este transtorno experienciam uma ansiedade e preocupação excessivas na maioria dos dias, que são consistentes durante, no mínimo, 6 meses. Relativamente à personalidade, tendem a ser excessivamente perfeccionistas, inseguros, minuciosos e procuram incessantemente a aprovação dos que os rodeiam.<sup>9,22</sup>

Quando estes momentos acontecem, os sintomas mais característicos são inquietação, nervosismo, tremores, sensação de cansaço, falta de concentração, irritabilidade e perturbações do sono. Este transtorno é crónico e as recidivas são muito frequentes, tendo como consequência um medo constante que afeta tanto a vida social como a profissional.<sup>9,22</sup>

Na sua génese, o fator genético tem uma grande influência no desenvolvimento deste tipo de transtornos, assim como os acontecimentos negativos durante a infância/adolescência e, em muitos casos, pode estar associado ao TDM.<sup>9,22</sup>

## **4. Origem Neurobiológica da Depressão**

### **4.1. Neurotransmissão Glutamatérgica**

O glutamato é o neurotransmissor mais abundante no cérebro e o maior responsável pelos sinais excitatórios nas células nervosas e pela neuroplasticidade do sistema nervoso. Muitos dos estudos clínicos realizados em doentes com depressão demonstraram níveis de glutamato no plasma mais elevados comparados com grupos de controlo, ou seja, uma disfunção na neurotransmissão glutamatérgica, daí a importância de compreender melhor este mecanismo.<sup>23</sup>

O glutamato é libertado por neurónios pré-sinápticos na fenda sináptica e vai interagir com 2 tipos de receptores pós-sinápticos: receptores ionotrópicos (iGlu) e receptores metabotrópicos (mGlu). Os recetores iGlu são de extrema importância e podem ser de 3 tipos: cainato, ácido propiónico  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole (AMPA) e N-metil-D-aspartato (NMDA), que tem um papel fundamental na potenciação de longa duração, ou seja, na prolongação da atividade sináptica entre dois neurónios, estando ligado ao processo de aprendizagem e memória.<sup>24</sup>

A ligação do glutamato aos recetores AMPA e NMDA permite um influxo de catiões ( $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$ ), provocando despolarização da célula. Quando a ativação excessiva destes recetores acontece, iniciam-se cascatas de sinalização intracelulares dependentes de cálcio que levam a alterações na expressão génica e força sináptica, causando perda das espinhas dendríticas ou mesmo perda total das dendrites dos neurónios piramidais do córtex pré-frontal (região cerebral responsável pelo comportamento cognitivo e emocional e pela expressão da personalidade).<sup>25,26</sup>

No meio extracelular, numa situação normal, o glutamato é libertado e como não existe conversão deste mesmo, interage com os seus recetores até se difundir ou até ser removido pelos seus transportadores – *excitatory amino acid transporters* (EAATs) – situados nos astrócitos, transformando-se em glutamina. No caso de doentes deprimidos, esta situação não se verifica, pois, os níveis de EAATs encontram-se desregulados, contribuindo para a sua acumulação.<sup>27</sup>

Outra evidência, são os níveis das células gliais, células responsáveis por regular a neurotransmissão do glutamato e prevenir a sua excitotoxicidade, que se encontram em défice. Consequentemente, a recaptação deste neurotransmissor é menor, o que ajuda a elevar os níveis no meio extracelular.<sup>24</sup>

Posto isto, os recetores NMDA começaram a ser considerados um alvo terapêutico no tratamento da depressão, nomeadamente os seus antagonistas, como é o caso da cetamina. Após vários estudos realizados, verificou-se que uma dose subanestésica (0,5 mg/kg corporal) administrada intravenosa por via durante 40 minutos melhorou os sintomas depressivos em doente com TDM, sendo que entre 50-70% dos doentes evidenciaram essa melhoria após 4 horas da administração. Contudo, o seu mecanismo é muito complexo e o seu efeito a longo prazo continua a ser alvo de investigação.<sup>26</sup>

## 4.2. Neurogênese e Neuroplasticidade

A plasticidade do cérebro, ou seja, a capacidade que o sistema nervoso tem em adaptar-se a alterações do meio, modificando a sua estrutura e função ao longo do desenvolvimento neuronal, é um dos fenômenos que mais desperta curiosidade à comunidade científica.<sup>28</sup>

Um dos fatores essenciais para a sobrevivência dos neurónios e sinapses é o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que se encontra reduzido em doentes com TDM. Além do BDNF, o fator de crescimento nervoso (NGF) e a neurotrofina-3 (NT-3), cuja expressão é regulada por estímulos de stress ou drogas abusivas, também influenciam a maturação e desenvolvimento cerebral.<sup>28</sup>

O BDNF ativa dois mecanismos de sinalização: o mecanismo da fosfoinositídeo 3-cinase (IP3) o da ERK/MAPK (do inglês “*Extracellular signal-regulated kinase 1/2/mitogen-activated protein kinase*”), que é uma cadeia de proteínas existentes na célula que comunica um sinal de um recetor à superfície da célula até ao DNA no núcleo da célula. Desta forma, aumenta a expressão das Bcl-2, proteínas anti-apópticas, ou seja, evitam a morte celular através do bloqueio e libertação de  $Ca^{2+}$  e do citocromo C, do sequestro da enzima caspase que é capaz de induzir apoptose, e do aumento da captação de  $Ca^{2+}$  na mitocôndria. Alguns exemplos de antidepressivos que têm ação por via destes mecanismos são: o lítio e o valproato que regulam a Bcl-2 e, no caso deste último, também ativa o mecanismo ERK/MAPK.<sup>29</sup>

Os estímulos de stress desregulam a expressão de BDNF, que vai causar atrofia dos neurónios da região CA3 (Cornu Ammonis), situada no hipocampo e, conseqüentemente, a redução da formação de novos neurónios no cérebro, fenómeno designado por neurogênese.<sup>29</sup>

## 4.3. Sistema Monoaminérgico

A disfunção deste sistema é uma das teorias que tenta explicar a origem da depressão, que consiste numa insuficiência dos neurotransmissores e neuromoduladores, designados de monoaminas. Resultante de toda a investigação nesta área com base na administração da imipramina, inibidor da recaptção das monoaminas, e da iproniazida, inibidor irreversível e não seletivo da monoaminaoxidase, conclui-se que a síntese, o transporte vesicular e os recetores das monoaminas desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da depressão.<sup>30</sup>

As principais são a 5-HT, a NA e a dopamina (DA), sendo que a desregulação dos recetores da 5-HT é a principal justificação para esta teoria. As 3 monoaminas atuam

na regulação do sono, apetite, humor, funções cognitivas e como estão interligadas, quando uma é afetada, conseqüentemente as restantes também são.<sup>29</sup>

Um dos principais alvos farmacológicos é o recetor 5-HT<sub>1B</sub>, recetor pré-sináptico que controla a libertação da 5-HT por mecanismo de feedback negativo, pois em doentes depressivos, os níveis de p11, uma proteína que auxilia a eficiência da sinalização do recetor 5-HT<sub>1B</sub>, encontram-se reduzidos.<sup>29</sup>

Estudos com antidepressivos como os tricíclicos (ATC), os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina (ISRSN) demonstram aumentar os níveis de 5-HT no cérebro. Além disso, a NA também tem um papel fundamental na regulação do humor, sendo que o stress crónico leva ao aumento da atividade da tirosina hidroxilase, enzima da síntese de NA. Outra função desta enzima é estimular a secreção da hormona libertadora de corticotrofina (CRH), libertando a corticotrofina, o que vai aumentar os níveis de cortisol. Conseqüentemente, este aumento leva à uma maior libertação de citocinas que interferem com o eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), tendo efeitos neurotóxicos.<sup>28</sup>

O gene transportador da 5-HT, designado por SLC6A4, que é responsável pela sua recaptção da fenda sináptica até aos neurónios pré-sinápticos, tem um forte papel na manutenção desta mesma. Estudos demonstram que o polimorfismo destes genes está associado a esta teoria, influenciando o risco de desenvolver depressão.<sup>30</sup>

#### **4.4. Processo Inflamatório**

A inflamação é uma resposta fisiológica do organismo a uma lesão dos tecidos ou infeção, sendo um processo natural que faz parte do sistema imunológico. Para combater a inflamação, são produzidas citocinas no Sistema Nervoso Central (SNC) por monócitos, linfócitos e macrófagos e podem ser divididas em interleucinas (ILs), quimiocinas, fatores de necrose tumoral (TNF), interferões (IFN) e fatores de transformação do crescimento (TGF). Estas citocinas intervêm no processo de desenvolvimento neuronal, plasticidade, reparação de tecidos e produção de sinapses.<sup>29,30</sup>

Estas moléculas dividem-se ainda em 2 tipos: citocinas pró-inflamatórias, que estão envolvidas no processo de inflamação, nomeadamente IL-1, IL-2, IL-6 e IL-12, IFN $\gamma$  e o TNF $\alpha$ , e citocinas anti-inflamatórias, que suprimem a resposta do sistema imunológico, inibindo a produção de moléculas pró-inflamatórias, tais como IL-4, IL-10, IL-13 e TGF.<sup>26</sup> As pró-inflamatórias ativam a enzima ciclooxigenase 2 (COX-2) que estimula a síntese de

prostaglandinas E2 (PGE2) e, conseqüentemente, são ativadas as células inflamatórias.<sup>29</sup> Esta ativação leva ao aumento da atividade da CRH e do eixo HPA, de forma excessiva.<sup>31</sup>

Outra das conseqüências da inflamação é o aumento da IL-6 e da proteína C-reativa (PCR), que despoletam os sintomas depressivos, como cansaço, falta de energia, problemas de sono, humor, etc.<sup>31</sup>

Estudos demonstram que doentes com TDM apresentam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, assim como dos seus recetores e quando comparados com grupos de controlo saudáveis apresentam aumento de monócitos, aumento das células de defesa do organismo e aumento de proteínas de fase aguda como a PCR e a haptoglobina. Portanto, os antidepressivos atuam de forma a reduzir os níveis das citocinas pró-inflamatórias e a aumentar a produção das anti-inflamatórias (exemplo: sertralina e venlafaxina).<sup>29</sup>

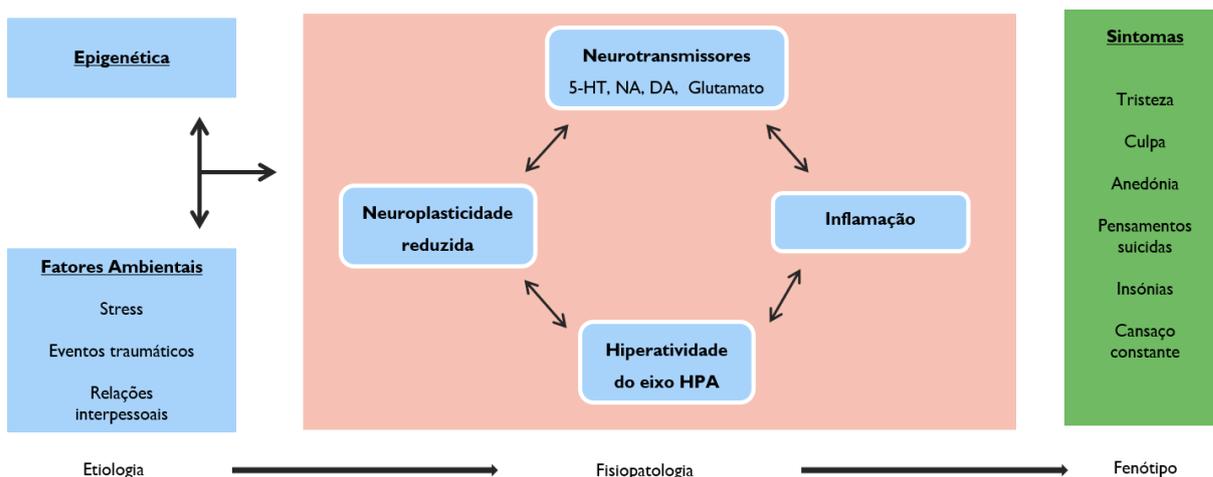
Com base em publicações entre 1995 e 2006, conclui-se que existe uma elevada incidência da depressão em doentes com doenças anti-inflamatórias.<sup>28</sup>

Este processo está interligado com o sistema monoaminérgico, dado que as citocinas influenciam o comportamento do ser humano através da sua ação na indução da enzima indolamina 2,3-dioxigenase (IDO) que cataboliza o triptofano, precursor da 5-HT, em quinurenina, reduzindo assim os seus níveis.<sup>31</sup>

#### **4.5. Teoria Geral da Depressão**

Desde a resposta inflamatória à neuroplasticidade reduzida e à influência neuroquímica das monoaminas, do glutamato e do BDNF, conclui-se que todos estes modelos estão interligados, tendo um fim em comum. Por inúmeras razões, a capacidade de tolerância ao stress ou acontecimentos de perda está sobrecarregado, levando a sintomas depressivos, sendo que nos doentes com TDM o fator emocional tem uma grande influência. Estes acontecimentos ao causarem hiperatividade do eixo HPA, ativam o processo inflamatório, que por sua vez causa isquemia da substância branca e redução da neurogénese, criando assim um ciclo no qual afetando um dos sistemas afetam-se os restantes.<sup>28</sup>

Apesar do aumento da compreensão da neurobiologia da depressão, ainda muitas questões estão por responder e mecanismos por desvendar, nomeadamente a nível molecular. Conseqüentemente, a falta de conhecimento e a heterogeneidade da própria doença dificultam a eficácia da terapêutica farmacológica.<sup>28</sup>



**Figura 1** – Teoria geral da patologia da depressão.<sup>28</sup>

## 5. Terapêutica Farmacológica

### 5.1. Terapêutica Antidepressiva

Um bom diagnóstico é o principal fator para a escolha de uma terapêutica adequada, detetando a origem dos episódios depressivos e excluindo outros possíveis distúrbios, como a bipolaridade ou o distúrbio de personalidade.

A estratégia terapêutica envolve três fases, nomeadamente a fase aguda, correspondente à primeira fase de tratamento com duração de 6 a 12 semanas; a fase de continuação, segunda fase cujo objetivo é manter o doente assintomático por um período de 4 a 9 meses; e a última fase, a fase de manutenção, que engloba um período mais espaçada no tempo sem a ocorrência de um novo episódio depressivo (prevenção de reincidências).<sup>32</sup>

Os antidepressivos são o tratamento de primeira linha, sendo utilizados em monoterapia ou em associação, de forma a aumentar a sua eficácia. Os vários antidepressivos variam, para além da sua estrutura química, no mecanismo de ação, contudo todos têm como objetivo o aumento dos neurotransmissores na fenda sináptica, nomeadamente da NA e da 5-HT, levando à sua diminuição. Algumas das classes farmacológicas utilizadas no tratamento da depressão são os ISRS, sendo os mais prescritos nos dias de hoje, os ATC, os inibidores da monoaminoxidase (iMAO), os ISRSN e os inibidores de recaptção de noradrenalina (IRN).<sup>4</sup>

Inicialmente, a prescrição realiza-se com um único fármaco antidepressivo sendo que se, após 6-8 semanas, o doente não tiver reduzido os sintomas em pelo menos 50%, é feita uma reavaliação do diagnóstico e, caso necessário, ocorre a alteração de antidepressivo para um outro com mecanismo de ação diferente.<sup>32</sup>

Contudo, nem sempre o tratamento é bem-sucedido devido aos efeitos secundários que os antidepressivos provocam, nomeadamente agitação, irritabilidade, vômitos, náuseas, cefaleias, entre outros, e à aceitação do tratamento por parte do doente.<sup>32</sup> Assim como, a heterogeneidade da doença leva a que uma elevada percentagem de doentes apresente resistência ao tratamento, provocando recaídas e, conseqüentemente, a ineficácia da terapêutica.<sup>4</sup>

Apesar dos avanços nesta área e das diversas terapêuticas disponíveis, a descontinuação do tratamento é muito elevada, optando-se cada vez mais por terapêuticas não farmacológicas como primeira opção, especialmente no caso da depressão leve a moderada.<sup>33</sup>

**Tabela I** – Classes farmacológicas e exemplos de fármacos indicados no tratamento da depressão.

<b>Classe Farmacológica</b>	<b>Fármacos</b>
Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)	Escitalopram Citalopram Fluoxetina Paroxetina Sertralina
Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN)	Venlafaxina Duloxetina Desvenlafaxina
Inibidores de Recaptação de Noradrenalina (IRN)	Bupropriom Maprotilina Reboxetina
Inibidores da Monoaminoxidase (iMAO)	Iproniazida Isocarboxazida Tranilcipromina Fenelzina Moclobemida
Antidepressivos Tricíclicos (ATC)	Amitriptilina Imipramina Nortriptilina

**Fonte:** Prontuário Terapêutico. INFARMED (2016).

### **5.1.1. Adesão à terapêutica**

A adesão à terapêutica é um dos grandes desafios do tratamento antidepressivo, sendo que 4,2% dos doentes não chegam a iniciar o tratamento, 23,7% apenas levantam a primeira prescrição<sup>34</sup>, uma percentagem de 44% dos doentes descontinuam o tratamento 3 meses depois da primeira prescrição e cerca de 1/3 dos doentes abandonam a terapêutica antes do tempo recomendado.<sup>35</sup>

As principais razões para a interrupção do tratamento de forma prematura são o facto de se começarem a evidenciar alguns efeitos secundários sem haver melhoras perceptíveis, a falta de resposta ao tratamento ou, o que acontece maioritariamente, uma melhoria significativa dos sintomas ao fim dos primeiros 3/4 meses leva ao abandono da terapêutica.<sup>36,37</sup>

Verificou-se ainda que, doentes polimedicados para doenças crónicas têm uma maior probabilidade de aderir ao tratamento, dado que já estão habituados ao consumo crónico de medicamentos, tornando-se mais fácil implementar a terapêutica na sua vida diária.<sup>36</sup>

## **5.2. Terapêutica Ansiolítica**

As BZDs e fármacos análogos, psicofármacos com efeitos depressores a nível do SNC, estão indicados no tratamento da ansiedade e da insónia, podendo provocar habituação e dependência física quando administrados em elevadas doses ou durante longos períodos de tempo.<sup>38</sup>

Hoje em dia, cada vez mais, fatores como stress, ansiedade, falta de qualidade do sono, competitividade profissional, situação económica afetam a qualidade de vida das pessoas, levando a que procurem soluções que as ajudem a ultrapassar.<sup>39</sup> Muitas vezes, esta procura acontece de forma autónoma sem conhecimento prévio do tipo de medicamentos e dos seus efeitos.

Os ansiolíticos são tomados não só por pessoas com o diagnóstico de perturbações de ansiedade, mas também, e até em maior percentagem, por pessoas com o diagnóstico de perturbações depressivas, dado que ambas estão interligadas.<sup>40,41</sup>

A nível europeu, Portugal é um dos países que regista um elevado consumo de psicofármacos a nível europeu, nomeadamente de BZDs e o constante aumento do seu consumo pode dever-se a tratamentos com períodos de tempo mais prolongados do que o indicado, à sua prescrição para indicações terapêuticas para as quais não estão aconselhadas ou à maior acessibilidade a este tipo de medicamentos.<sup>42</sup>

O tratamento com este tipo de medicamentos tem um período máximo de 8 a 12 semanas, incluindo o período de descontinuação. Este tempo de descontinuação deve ser feito

de forma lenta e progressiva, de forma a evitar a síndrome de privação, ou seja, sinais e sintomas derivados da sua interrupção. Se após este tempo o paciente não obtiver melhorias de sintomatologia, deverá ser referenciado para a consulta de psiquiatria.<sup>38</sup>

Estudos demonstram que existe uma baixa adesão às orientações relativamente à descontinuação gradual das BZD, assim como uma insuficiente reavaliação do tratamento com este tipo de medicamentos. Posto isto, o tratamento muitas das vezes é mantido com tempo indefinido, o que leva ao uso excessivo destes fármacos.<sup>43</sup>

**Tabela 2** – Classes farmacológicas e exemplos de fármacos indicados no tratamento da ansiedade e/ou insónia.

<b>Classe Farmacológica</b>	<b>Fármacos</b>
BZ no tratamento da ansiedade	Alprazolam Bromazepam Cetazolam Clobazolam Clorazepóxido Clorazepato dipotássico Cloxazolam Diazepam Halazepam Loftazepato de Etilo Lorazepam Mexazolam Oxazepam Prazepam
BZ no tratamento da insónia	Brotizolam Estazolam Flurazepam Loprazolam Lorazepam Midazolam Temazepam Triazolam
Fármacos análogos às BZ no tratamento da insónia	Zolpidem

**Fonte:** Norma da Direção Geral de Saúde nº055/2011 de 27/10/2011 (Atualizada a 21/01/2015).

## **6. Terapêutica Não Farmacológica**

### **6.1. Psicoterapia**

Kandel afirmava em 1998 que a mente e o cérebro estão interligados e que o auto-conhecimento que ocorre neste tipo de terapia influencia a função do cérebro.<sup>44</sup>

Uma das terapêuticas que mais se associa à farmacológica é a psicoterapia, um tipo de terapia que procura auxiliar no tratamento de transtornos mentais como a depressão, ansiedade, distúrbios de personalidade, entre outros. Esta terapia utiliza técnicas de psicanálise, tendo como objetivo ajudar o doente a entender qual a causa dos seus problemas, de forma a conseguir lidar com eles e promover alterações nos estilos de vida destes indivíduos.<sup>45,46</sup>

Estudos revelam que um tratamento psicoterapêutico e farmacológico combinado é mais eficaz do que um tratamento farmacológico isolado<sup>47</sup> e que a intervenção psicológica contribui para o aumento da adesão terapêutica, para a melhoria dos resultados e para a diminuição do risco de recaídas.<sup>48</sup> Além disso, a taxa de abandono deste tipo de terapias é menor quando comparado com a taxa de abandono da terapêutica farmacológica.<sup>49</sup>

Estes profissionais de saúde têm um forte papel na identificação de sintomas numa fase precoce, aconselhando da melhor forma o doente e direcionando-o para a consulta médica. Para tal, é de extrema importância estabelecer uma relação de confiança e proximidade entre o terapeuta e o indivíduo através do diálogo, criando um ambiente seguro e imparcial, com o objetivo de encontrar soluções ou diferentes formas de encarar os seus problemas no presente e no futuro. Ao ter uma maior colaboração por parte do doente, o compromisso e consistência vai ser maior e, conseqüentemente, os resultados serão mais positivos.<sup>46,50</sup>

Os tipos de psicoterapia mais comuns no tratamento da depressão e ansiedade são a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC), a Psicoterapia Interpessoal (PI) e a Psicanálise.

#### **6.1.1. Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC)**

A TCC baseia-se numa abordagem psicológica com o objetivo de ajudar o doente a reconhecer os seus padrões de comportamento negativos que levam a um estado depressivo, encontrando soluções para os alterar, tornando-os mais positivos e saudáveis.<sup>45</sup>

Para atingir estes objetivos, é necessário um trabalho mútuo entre o terapeuta e o doente que ao compreender os seus problemas, as suas emoções e os seus pensamentos, permite uma visão partilhada destes mesmos, estabelecendo objetivos terapêuticos personalizados e estratégias que são continuamente monitorizadas e avaliadas.<sup>51</sup>

### **6.1.2. Psicoterapia Interpessoal (PI)**

Outro tipo de terapia é a PI, que se foca na gestão de relações sejam pessoais, profissionais ou sociais e nas suas dificuldades. A função do terapeuta é analisar o que pode estar na origem dos episódios depressivos, de forma a ajudar o doente a melhorar a sua capacidade de comunicação, de relacionamento com as pessoas à sua volta e a prepará-lo para lidar com diversas situações da vida real.<sup>52</sup>

### **6.1.3. Psicanálise**

Descoberta por Sigmund Freud, a Psicanálise baseia-se na teoria de como a mente funciona e como pode servir de tratamento para problemas psicóticos que impedem o doente de ter sentimentos de felicidade, sucesso ou realização a todos os níveis na sua vida. Este tipo de terapia ajuda o doente a libertar emoções, pensamentos, sonhos, memórias, promovendo o seu desenvolvimento pessoal e reconhecendo a influência que os conflitos internos ocorridos durante a infância têm no funcionamento psicológico humano.<sup>53,54</sup>

Freud chegou à conclusão que grande parte da mente humana é inconsciente e apenas é possível chegar a ela através da psicanálise, que eventos da infância são uma mistura de fantasia e realidade, caracterizados por desejos, impulsos e medos e, quando não são resolvidos, ficam reprimidos nesse subconsciente, sendo que os sonhos são o caminho principal para chegar a essa parte da mente.<sup>54</sup>

## **6.2. Fitoterapia**

A OMS define Fitoterapia, por vezes também designada Fitomedicina, como: “Aquela que utiliza preparações à base de Plantas Medicinais produzidas pela sujeição dos materiais de origem vegetal à extração, fracionamento, purificação, concentração, ou outros processos físicos ou biológicos”, podendo ser produzidas para consumo imediato ou como base para “remédios” e fitofármacos.<sup>55</sup>

Devido a todas as contra-indicações dos antidepressivos e ansiolíticos, cada vez mais os doentes tendem a recorrer à utilização de produtos naturais, pensando que vão obter resultados positivos com níveis de toxicidade mais reduzidos. Isso apenas acontece com Plantas Medicinais aprovadas e controladas, pois só as que oferecem garantia de eficácia e segurança fazem parte dessas listagens. Estas plantas atuam na regulação dos neurotransmissores que levam à origem destes transtornos, tendo a sua ação na via de sensibilização dos recetores de 5-HT ou na inibição das monoaminoxidases.<sup>56</sup>

### **6.2.1. *Panax ginseng***

O *Panax ginseng* C.A. Meyer, radix, é um fármaco utilizado na Medicina Tradicional Chinesa para melhorar o humor e combater a fadiga e o stress, sendo que o seu tratamento não deve ultrapassar a duração de 3 meses. Este pode ser encontrado sob a forma de cápsulas, pó ou preparado para infusão.<sup>57</sup>

Estudos clínicos e pré-clínicos demonstram o vasto leque de propriedades desta planta, nomeadamente como estimulante, potenciando as capacidades de memorização e de aprendizagem, profilaxia da hipertensão e da hiperglicemia, alívio do stress e antipsicótico, ação antimicrobiana, estimulante da libido e adaptogénio, dado que tem a capacidade de favorecer a recuperação da homeostasia e do equilíbrio metabólico.<sup>58</sup>

Os adaptogénios estimulam o sistema nervoso por mecanismos distintos, associando-se à regulação metabólica dos vários elementos que participam na resposta aos agentes de stress, modulando a sua atividade, não produzindo, portanto, os efeitos negativos dos restantes estimulantes ditos “tradicionalis”.<sup>59</sup>

Os ginsenósidos, são os compostos ativos em maior quantidade que conferem a este fármaco vegetal a maioria destas propriedades, através do aumento da expressão de fatores neurotróficos, o que vai estimular a neurogênese. Além disso, atuam no sistema dos neurotransmissores das monoaminas, na regulação do eixo HPA e têm uma ação antioxidante. Outros constituintes bioativos com elevada importância a nível biológico são os polissacarídeos, que participam na resposta imunológica e antidepressiva.<sup>60</sup>

Concluindo, o *Panax ginseng* é considerado uma alternativa viável e relevante aos tratamentos medicamentosos tradicionais de doenças cardiovasculares, neurológicas e oncológicas, mas principalmente na prevenção das mesmas. No entanto, o seu efeito adaptogénio está melhor estudado em etnias Asiáticas e a sua extrapolação para outros grupos pode não ser linear.

### **6.2.2. *Hypericum perforatum* L.**

Segundo o Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) da European Medicines Agency (EMA), o *Hypericum perforatum*, também conhecido por Erva de São João, está indicado no tratamento de episódios depressivos leves a moderados.<sup>61</sup>

A espécie *Hypericum* é tradicionalmente utilizada na China devido às suas possíveis propriedades antitumorais, anti-inflamatórias e antimicrobianas. Contudo, existe falta de estudos *in vivo* e de eficácia e segurança que comprovem o seu potencial científico nestas áreas.<sup>62</sup>

Os compostos bioativos encontram-se acumulados em estruturas morfológicas especializadas situadas nas folhas desde as primeiras fases do crescimento e durante a floração expandem-se para as restantes partes da flor.<sup>63</sup>

A inibição da monoaminaoxidase e da recaptação das aminas, como a 5-HT, a NA e a DA são alguns dos mecanismos de ação desta planta que lhe atribuem as propriedades antidepressivas. Os compostos biologicamente ativos responsáveis por estas ações são a hiperforina, a hipericina (grupo das naftodiantronas) e o hiperósido (grupo dos flavonoides),<sup>63</sup> sendo que a hiperforina é o único composto capaz de atravessar a BHE e interagir com os vários neurotransmissores.<sup>64</sup>

Uma desvantagem da sua utilização é a interação com diversos medicamentos incluindo os antidepressivos, dado que o seu uso concomitante com substâncias cujo metabolismo é influenciado pelo CYP3A4, CYP2C19 ou glicoproteína-P (ex. BZDs) pode causar redução da concentração plasmática dos mesmos. Posto isto, não é uma opção viável para associar a uma terapêutica farmacológica.<sup>61,65</sup>

No entanto, estudos de toxicidade demonstram que quando utilizado nas doses recomendadas, não apresenta efeitos tóxicos.<sup>61</sup>

### **6.2.3. *Valeriana officinalis* L.**

A *Valeriana officinalis* L. tem uma vasta diversidade de propriedades, nomeadamente ansiolítica, indutora do sono, relaxante muscular e antidepressiva, sendo por isso muito utilizada no tratamento da ansiedade e distúrbios do sono.<sup>66,67</sup>

Extratos das raízes incluem compostos como os valepotriatos e sesquiterpenos que são os principais responsáveis pelas propriedades antidepressivas e sedativas, sendo que estes últimos atuam inibindo a enzima que metaboliza o GABA (ácido gama-aminobutírico), a GABA transaminase, aumentando os seus níveis no SNC. Este como tem uma ação inibitória, causa sedação.<sup>68,69</sup>

Segundo Mischoulon nos estudos que comparam a sua eficácia com a das BZDs, demonstraram ter menos efeitos secundários e, portanto, são mais toleráveis.<sup>69</sup>

Relativamente à sua utilização, não existem evidências de que um tratamento prolongado traga benefícios para o doente, sendo que apenas é recomendada a sua toma contínua por um período de 2 a 4 semanas.<sup>66</sup>

Contudo, a sua ação farmacológica necessita de mais investigação de forma a clarificar a eficácia no tratamento de episódios depressivos moderados a graves.<sup>70</sup>

#### **6.2.4. *Rhodiola rosea* L.**

Os extratos de *Rhodiola rosea* L. são muito utilizados no alívio temporário de episódios de *stress*, sensações de fraqueza ou fadiga, nomeadamente o extrato SHR-5 que aumenta a performance mental ao nível da concentração, podendo ser encontrados sob a forma de cápsulas ou preparado para infusão.<sup>71,72</sup> Segundo Mattioli *et al.*, a sua administração crónica proporciona alterações comportamentais que ajudam a lidar com o *stress* crónico.<sup>73</sup>

Esta planta atua tanto a nível celular como a nível sistémico na regulação da resposta a estímulos de *stress*, modulando a transcrição de vários mediadores biológicos e moleculares que interferem no comportamento emocional.<sup>74</sup>

As suas propriedades antidepressivas e ansiolíticas derivam do seu mecanismo de ação na inibição da monoaminaoxidase (MAO) A, aumentando assim os níveis das monoaminas e da acetilcolina (ACh) nos terminais nervosos, interferindo com as funções cognitivas e humor; na normalização dos níveis de 5-HT; e na modulação do eixo HPA, como por exemplo inibição do cortisol e indução das proteínas cinases aquando da resposta ao *stress*.<sup>72,75</sup> Além disso, também interferem na proliferação de células neuronais e na reparação de células danificadas.<sup>74</sup>

Apesar da sua eficácia como antidepressivo não ser comparável aos antidepressivos convencionais, a sua tolerabilidade é maior quando em comparação.<sup>75</sup>

#### **6.3. Prática de exercício físico**

A atividade física tem vários benefícios a todos os níveis e é um dos principais fatores para manter um estilo de vida saudável e ativo. Os benefícios refletem-se principalmente a nível cardiovascular, nomeadamente em doenças como a diabetes, doenças musculoesqueléticas, entre outras.<sup>76</sup>

Durante a prática de exercício físico, a neurogênese é estimulada, assim como a plasticidade sináptica através da síntese e libertação de BDNF, ocorrem alterações nos níveis de endorfina e monoamina, a concentração plasmática do fator de crescimento transformador beta I (TGF- $\beta$ I) aumenta, fator que controla a proliferação e diferenciação celular, e ocorre uma redução dos níveis de cortisol. A sua ação no aumento dos níveis de IL-10 (citocina anti-inflamatória) e na supressão da produção de TNF- $\alpha$  fazem com que tenha um efeito antidepressivo, diminuindo a tristeza, anedonia, distúrbios do sono e melhorando funções cognitivas como a atenção e concentração.<sup>77,78</sup>

Outra evidência do seu efeito é o aumento da expressão do coativador-I alfa do recetor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PGC-I $\alpha$ ), enzima que medeia o metabolismo energético, tendo ação na biogénese mitocondrial, angiogénese e metabolismo oxidativo de

diversas células. Este aumento leva à produção de FNDC5 – fibronectina tipo III – localizada nas membranas celulares das células musculares, que vai ser clivada e a parte N-terminal é libertada para a circulação sanguínea sob a forma de irisina.<sup>79</sup>

A irisina tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), induzindo a expressão de BDNF no cérebro, que por sua vez vai aumentar a neurogênese no hipocampo e melhorar a memória e o humor.<sup>77</sup>

Num estudo que contou com a participação de 4655 mulheres com idades compreendidas entre os 40 e 65 anos, a associação entre a obesidade e sintomas depressivos através de uma população epidemiológica foi alvo de estudo, observando-se que a obesidade e a depressão se encontram positivamente associadas.<sup>80</sup>

Os praticantes de exercício físico regular demonstram estar menos ansiosos e deprimidos e mais extrovertidos e aventureiros, o que, mais uma vez, evidencia que este tipo de prática contribui significativamente na redução ou prevenção da depressão ou sintomas depressivos.<sup>81</sup>

## **7. Profissionais de saúde na prevenção e gestão da doença**

### **7.1. O papel do Farmacêutico**

Segundo o Artigo 77.º da Lei n.º 131/2015 de 4 de setembro, “o exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial o cidadão em geral e o doente em particular” e, por conseguinte, vem o Artigo 78.º referindo que “a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral” (...) “e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança”.<sup>82</sup>

Portanto, o farmacêutico desempenha um papel fundamental na prevenção de problemas de saúde mental, na deteção de sintomas e sinais e, sobretudo, na adesão à terapêutica farmacológica e não farmacológica. O seu trabalho diário permite ter um contacto mais próximo com todos os utentes e, através do diálogo ou de pequenos rastreios, detetar a possível existência de episódios depressivos, de forma a aconselhar o utente e encaminhá-lo para a consulta médica.

Numa fase posterior, de pós-diagnóstico, é da responsabilidade do farmacêutico promover e assegurar a utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos, transmitindo informação correta e em cumprimento com a prescrição médica ou exercer a escolha que os seus conhecimentos permitem e que melhor satisfaça as relações benefício/risco e benefício/custo para o doente.<sup>83</sup>

Outra forma de intervenção é através da prestação de serviços na comunidade e na educação ao público, tendo como objetivo reduzir os obstáculos ao tratamento, aumentar a consciência relativamente à frequência deste tipo de perturbações e alertar para a suscetibilidade ao tratamento e processo de recuperação.<sup>84</sup> Segundo o Relatório da Comissão Nacional para a Reestruturação dos Serviços de Saúde Mental em Portugal de 2007, a melhoria da qualidade destes cuidados é fundamental, assim como o desenvolvimento de programas de reintegração profissional e social, dado que esta doença afeta fortemente a vida dos doentes nestes sentidos.<sup>86</sup>

Ações como monitorização do estado de saúde, rastreios, revisão da medicação e acompanhamento farmacoterapêutico são algumas das intervenções que o espaço da Farmácia Comunitária poderá evidenciar junto da população, servindo de interlocutor dos Cuidados de Saúde Primários.<sup>83</sup>

Contudo, este trabalho não cabe só aos farmacêuticos, mas também às entidades de saúde e organizações nacionais que, ao trabalharem para este objetivo, podem contribuir para a redução do estigma e discriminação, fomentar a utilização dos serviços de saúde mental e proporcionar uma maior aproximação entre a saúde mental e a saúde física.<sup>84</sup>

## **7.2. Intervenção médica**

O caminho para um diagnóstico e tratamento de sucesso começa nos cuidados de saúde primários e na deteção precoce dos sintomas depressivos.<sup>37</sup>

Neste sentido, será importante investir na formação contínua dos médicos de Medicina Geral e Familiar, dos médicos da área de Psiquiatria e de outros médicos prescritores de BZDs, de forma a que estes profissionais de saúde estejam em maior alerta para este tipo de doença que se tornou tão comum nos dias de hoje. Além disso, será importante ajudar o doente a desmitificar a ida a um psiquiatra, pois o sentimento de negação e preconceito relativo ao “pedido de ajuda” neste tipo de casos é muito frequente.

A relação médico-paciente é de extrema importância, pois permite criar laços de empatia e confiança entre ambos necessários para ultrapassar um dos obstáculos desta doença que é: “A adesão à terapêutica”. Durante a consulta médica, o médico deve explicar de forma detalhada quanto tempo é necessário o doente tomar a medicação, os seus benefícios, os efeitos adversos que pode causar, o lento início de ação deste tipo de medicamentos e, nos primeiros meses, fazer um acompanhamento regular da adaptação do doente à terapêutica.<sup>36</sup>

Outro dos grandes obstáculos no qual os cuidados de saúde primários têm um importante papel é a prevenção do risco de suicídio/pensamentos suicidas. Aproximadamente

50% dos doentes depressivos que cometerem suicídio tiveram consulta nos 3 meses antecedentes a este acontecimento, 40% no mês anterior, e 20% na semana anterior. Nem sempre a sua deteção é fácil, contudo é essencial através da história clínica do paciente, do historial familiar e de questionários de diagnóstico que o profissional de saúde consiga identificar a presença ou ausência de fatores de risco.<sup>85</sup>

## 8. Conclusão

Nos dias de hoje, a depressão continua a ser subvalorizada, não sendo reconhecida por muitos com a seriedade e preocupação que merecia ser. Esta falta de reconhecimento leva a uma escassa procura de informação relativamente aos seus sintomas e às suas condições, dificultando a deteção destes mesmos.

Para combater esta situação, a implementação de programas de carácter educacional fomentando a sensibilização e consciencialização para a saúde mental é uma mais valia não só junto da comunidade adulta e idosa, mas também junto da comunidade juvenil, dado que mais de 50% dos doentes afetados por esta doença tiveram o início dos sintomas antes dos 18 anos. Este tipo de intervenções demonstram ser efetivas na melhoria dos comportamentos, na conduta social e profissional e nas relações interpessoais, contribuindo fortemente para a prevenção deste tipo de distúrbio mental.

As diversas contrapartidas relacionadas com as terapêuticas existentes tornam imperativo que o foco da investigação seja no sentido de descobrir tratamentos mais eficazes e com início de ação mais rápido. Relativamente às disponíveis no mercado, são necessárias medidas efetivas de fiscalização da prescrição dos antidepressivos e benzodiazepinas, de forma a controlar o consumo excessivo que se verifica.

As evidências demonstram a utilidade de algumas Plantas Medicinais como coadjuvantes na terapêutica farmacológica, contudo é necessário um maior investimento na procura de dados conclusivos com qualidade e significado científicos relativamente à superioridade na relação benefício/risco destas mesmas em comparação com os medicamentos convencionais, pois, atualmente, estas opções terapêuticas não demonstram eficácia significativa quando utilizadas de forma isolada.

No que toca à Psicoterapia, são notáveis os seus efeitos positivos no processo de tratamento, especialmente quando iniciada numa fase precoce. Atualmente, é uma terapêutica indispensável na recuperação do bem-estar psicológico do doente, assim como também contribui para uma melhor compreensão dos padrões desta doença.

Apesar do reconhecimento de todo o avanço científico e descoberta relativa a esta doença, são necessários mais estudos com o objetivo de clarificar e compreender a influência que o circuito neuronal, a plasticidade sináptica e os mecanismos de sinalização celulares têm sobre a parte emocional do ser humano.

## 9. Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. - **Constitution of The World Health Organization**. 5th edition. Geneva: WHO, (2006).
2. World Health Organization. - **Investing in Mental Health: Evidence for Action**. WHO, (2013).
3. European Comission. Eurostat. - **World Mental Health Day: data on chronic depression**; (Atualizada a 24 de fevereiro de 2020).
4. Malhi, G. S., & Mann, J. J. - **Depression**. *Lancet (London, England)*, 392(10161), (2018) 2299–2312.
5. Conselho Nacional de Saúde. - **Sem mais tempo a perder – Saúde mental em Portugal: um desafio para a próxima década**. Lisboa: CNS, (2019).
6. Jauhar, S., Hayes, J., Goodwin, G. M., Baldwin, D. S., Cowen, P. J., & Nutt, D. J. - **Antidepressants, withdrawal, and addiction; where are we now?**. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 33(6), (2019) 655–659.
7. Ordem dos Psicólogos Portugueses. - **A intervenção Psicológica na Depressão – Eficácia, Custo-Efetividade e Futuro**. Lisboa (2015).
8. World Health Organization. - **Suicide Prevention in Europe – The WHO European monitoring survey on national suicide prevention programmes and strategies**. Europe (WHO), (2002).
9. ASSOCIATION, AMERICAN PSYCHIATRIC - **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, 5th edition (DSM-5). Arlington, VA, USA: American Psychiatric Publishing, (2013).
10. FEKADU N, SHIBESHI W, ENGIDAWORK E - **Major Depressive Disorder: Pathophysiology and Clinical Management**. *Journal of Depression and Anxiety*. 06. 01 (2017).
11. Tufan, E., Topal, Z., Demir, N., Taskiran, S., Savci, U., Cansiz, M. A., & Semerci, B. - **Sociodemographic and Clinical Features of Disruptive Mood Dysregulation Disorder: A Chart Review**. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 26(2), (2016) 94–100.
12. World Health Organization. - **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**. Geneva: WHO, (2017).
13. World Health Organization. - **The global burden of disease: 2004 update**. Geneva: WHO, (2008).

14. Spanemberg, Lucas, & Juruena, Mario Francisco. - **Distímia: características históricas e nosológicas e sua relação com transtorno depressivo maior.** *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, 26(3), (2004) 300–311.
15. Griffiths, J., Ravindran, A., Merali, Z. et al. - **Dysthymia: a review of pharmacological and behavioral factors.** *Mol Psychiatry* 5, 242–261 (2000).
16. Serretti A, Jori MC, Casadei G, Ravizza L, Smeraldi E, Akiskal H. - **Delineating psychopathologic clusters within dysthymia: a study of 512 out-patients without major depression.** *J Affect Disord.* (1999); 56(1):17–25.
17. Meesters, Y., & Gordijn, M. C. - **Seasonal affective disorder, winter type: current insights and treatment options.** *Psychology research and behavior management*, 9, (2016) 317–327.
18. Nussbaumer-Streit, B., Pjrek, E., Kien, C., Gartlehner, G., Bartova, L., Friedrich, M. E., Kasper, S., & Winkler, D. - **Implementing prevention of seasonal affective disorder from patients' and physicians' perspectives - a qualitative study.** *BMC psychiatry*, 18(1), (2018) 372.
19. Kurlansik, S. L., & Ibay, A. D. - **Seasonal affective disorder.** *American family physician*, 86(11), (2012) 1037–1041.
20. Miller A. L. - **Epidemiology, etiology, and natural treatment of seasonal affective disorder.** *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*, 10(1), (2005) 5–13.
21. Fouquet, G., Coman, T., Hermine, O., & Côté, F. - **Serotonin, hematopoiesis and stem cells.** *Pharmacological research*, 140, (2019) 67–74.
22. The National Institute of Mental Health. - **Anxiety Disorders.** (2018). (Acedido a 23 de abril de 2020). Disponível em <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders/index.shtml>
23. Zhou, Y., & Danbolt, N. C. - **Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain.** *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 121(8), (2014) 799–817.
24. Hashimoto K. - **Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder.** *Brain research reviews*, 61(2), (2009) 105–123.
25. Featherstone D. E. - **Intercellular glutamate signaling in the nervous system and beyond.** *ACS chemical neuroscience*, 1(1), (2010) 4–12.
26. Abdallah, C. G., Sanacora, G., Duman, R. S., & Krystal, J. H. - **The neurobiology of depression, ketamine and rapid-acting antidepressants: Is it glutamate inhibition or activation?.** *Pharmacology & therapeutics*, 190, (2018) 148–158.

27. Shwartz, A., Betzer, O., Kronfeld, N., Kazimirsky, G., Cazacu, S., Finniss, S., Lee, H. K., Motiei, M., Dagan, S. Y., Popovtzer, R., Brodie, C., & Yadid, G. - **Therapeutic Effect of Astroglia-like Mesenchymal Stem Cells Expressing Glutamate Transporter in a Genetic Rat Model of Depression.** *Theranostics*, 7(10), (2017) 2690–2703.
28. Dean, J., & Keshavan, M. - **The neurobiology of depression: An integrated view.** *Asian journal of psychiatry*, 27, (2017) 101–111.
29. Villas Boas GR, Boerngen de Lacerda R, Paes MM, et al. **Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment.** *Eur J Pharmacol.* (2019); 851:99–121.
30. Shadrina, M., Bondarenko, E. A., & Slominsky, P. A. - **Genetics Factors in Major Depression Disease.** *Frontiers in psychiatry*, 9, (2018) 334.
31. Liu, C. H., Zhang, G. Z., Li, B., Li, M., Woelfer, M., Walter, M., & Wang, L. - **Role of inflammation in depression relapse.** *Journal of neuroinflammation*, 16(1), (2019) 90.
32. Direção Geral de Saúde. - **Terapêutica Farmacológica da Depressão major e da sua Recorrência no Adulto.** Norma da Direção Geral de Saúde nº034/2012 de 30/12/2012.
33. Asher, G. N., Gerkin, J., & Gaynes, B. N. - **Complementary Therapies for Mental Health Disorders.** *The Medical clinics of North America*, 101(5), (2017) 847–864.
34. Van Geffen EC, Gardarsdottir H, van Hulst R et al. - **Initiation of antidepressant therapy: do patients follow the GP's prescription?** *Br J Gen Pract* (2009); 59: 81–7.
35. Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan GJ. - **Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States.** *American J Psychiatry* (2006); 163: 101–8.
36. Holvast, F., Oude Voshaar, R. C., Wouters, H., Hek, K., Schellevis, F., Burger, H., & Verhaak, P. F. M. - **Non-adherence to antidepressants among older patients with depression: A longitudinal cohort study in primary care.** *Family Practice*, 36(1), (2018) 3–11.
37. Cameron, C., Habert, J., Anand, L., & Furtado, M. - **Optimizing the management of depression: primary care experience.** *Psychiatry Research*, 220(S1), (2014) S45–S57.
38. Direção Geral de Saúde. - **Tratamento Sintomático da Ansiedade e Insónia com Benzodiazepinas e Fármacos Análogos.** Norma da Direção Geral de Saúde nº055/2011 de 27/10/2011 (Atualizada a 21/01/2015).

39. Guimarães, S., Moura, D., Silva, P. S. - **Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas**. Porto Editora. 6<sup>a</sup> Edição. (2014).
40. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa. **Estudo epidemiológico nacional de Saúde Mental**. 1<sup>o</sup> Relatório.
41. Ogawa, Y., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Tajika, A., Watanabe, N., Streiner, D., & Furukawa, T. A. - **Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression**. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2019) (6).
42. Furtado C. Observatório do Medicamentos e Produtos de Saúde. Gabinete de Estudos e Projetos. - **Psicofármacos: evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012)**. INFARMED. (2013).
43. Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. - **Utilização de Benzodiazepinas: Um grave problema de saúde pública**. Boletim Terapêutico N<sup>o</sup>1/2017.
44. Kandel E. R. - **A new intellectual framework for psychiatry**. *The American journal of psychiatry*, 155(4), (1998) 457–469.
45. Ranna Parekh, M.D., M.P.H. Lior Givon, M.D., PH.D. - **What is Psychotherapy?** American Psychiatric Association. (2019).
46. Cook, S. C., Schwartz, A. C., & Kaslow, N. J. - **Evidence-Based Psychotherapy: Advantages and Challenges**. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 14(3), (2017) 537–545.
47. Cuijpers, P., Sijbrandij, M., Koole, S. L., Andersson, G., Beekman, A. T., & Reynolds, C. F., 3<sup>rd</sup>. - **Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis**. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 13(1), (2014) 56–67.
48. Oestergaard, S., & Moldrup, C. - **Improving outcomes for patients with depression by enhancing antidepressant therapy with non-pharmacological interventions: A systematic review of reviews**. *Public Health*, 125, (2011) 357–367.
49. Cuijpers, P., Andersson, G., Donker, T., & Straten, A. - **Psychological treatment of depression: Results of a series of meta-analysis**. *Nord J Psychiatry*, 65 (6), (2011) 354–364.
50. American Psychological Association. - **Understanding psychotherapy and how it works**. (2012). (Acedido a 29 de abril de 2020). Disponível em <http://www.apa.org/helpcenter/understanding-psychotherapy>.

51. European Association for Behavioural and Cognitive Therapies. - **What is CBT?** (Acedido a 29 de abril de 2020). Disponível em <https://eabct.eu/about-eabct/what-is-cbt/>.
52. Markowitz, J. C., & Weissman, M. M. - **Interpersonal psychotherapy: principles and applications.** *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 3(3), (2004) 136–139.
53. Associação Portuguesa de Psicoterapia e Psicanálise Psicanalítica. - **Psicanálise.** (2018).
54. Schmidt-Hellerau, C., Szonyi, G., Hartke, R. - **About Psychoanalysis.** International Psychoanalytical Association.
55. World Health Organization. - **Global report on traditional and complementary medicine 2019.** ISBN 978-92-4-151543-6.
56. Liu, L., Liu, C., Wang, Y., Wang, P., Li, Y., & Li, B. - **Herbal Medicine for Anxiety, Depression and Insomnia.** *Current neuropharmacology*, 13(4), (2015) 481–493.
57. European Medicines Agency. Science Medicines Health. - **Community herbal monograph on *Panax ginseng* C.A.Meyer, radix.** 25 de Março 2014. Doc.Ref.: EMA/HMPC/321233/2012, Corr. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).
58. Jia, L., Zhao, Y., & Liang, X. J. - **Current evaluation of the millennium phytomedicine - ginseng (II): Collected chemical entities, modern pharmacology, and clinical applications emanated from traditional Chinese medicine.** *Current medicinal chemistry*, 16(22), (2009) 2924–2942.
59. Panossian, A., & Wagner, H. - **Stimulating effect of adaptogens: an overview with particular reference to their efficacy following single dose administration.** *Phytotherapy research: PTR*, 19(10), (2005) 819–838.
60. Jin, Y., Cui, R., Zhao, L., Fan, J., & Li, B. - **Mechanisms of *Panax ginseng* action as an antidepressant.** *Cell proliferation*, 52(6), (2019) e12696.
61. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. - **Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (well-established medicinal use).** 12 de Novembro de 2019. Doc. Ref.: EMA/HMPC/101304/2008.
62. Zhang, R., Ji, Y., Zhang, X., Kennelly, E. J., & Long, C. - **Ethnopharmacology of *Hypericum* species in China: A comprehensive review on ethnobotany, phytochemistry and pharmacology.** *Journal of Ethnopharmacology*, 254 (September 2019), 112686.
63. Russo, E., Scicchitano, F., Whalley, B. J., Mazzitello, C., Ciriaco, M., Esposito, S., Patanè, M., Upton, R., Pugliese, M., Chimirri, S., Mammi, M., Palleria, C., & De Sarro, G. - ***Hypericum perforatum*: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability,**

- and clinical drug-drug interactions.** *Phytotherapy research: PTR*, 28(5), (2014) 643–655.
64. Wise, K., Selby-Pham, S., Bennett, L., & Selby-Pham, J. - **Pharmacokinetic properties of phytochemicals in *Hypericum perforatum* influence efficacy of regulating oxidative stress.** *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 59, (2019) 152763.
65. Lopresti, A. L. - **It is time to investigate integrative approaches to enhance treatment outcomes for depression?** *Medical Hypotheses*, 126 (January), (2019) 82–94.
66. European Medicines Agency. Science Medicines Health. - **European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix.** 02 February 2016. Doc.Ref.: EMA/HMPC/150848/2015, Corr. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).
67. Sarris, J., Panossian, A., Schweitzer, I., Stough, C., & Scholey, A. - **Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence.** *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 21(12), (2011) 841–860.
68. Morazzoni P, Bombardelli E. - **Valeriana officinalis: traditional use and recent evaluation of activity.** *Fitoterapia* (1995) ; 66(2): 99–112.
69. Mischoulon D. - **Popular Herbal and Natural Remedies Used in Psychiatry.** *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 16(1), (2018) 2–11.
70. Hattesoehl, M. - **Extracts of *Valeriana officinalis* L . s . I . show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties.** 15, (2008) 2–15.
71. European Medicines Agency. Science Medicines Health. - **European Union herbal monograph on *Rhodiola rosea* L., rhizoma et radix.** 02 February 2016 Doc.Ref.: EMA/HMPC/150848/2015, Corr. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).
72. Panossian, A., Hamm, R., Wikman, G., & Efferth, T. - **Mechanism of action of Rhodiola, salidroside, tyrosol and triandrin in isolated neuroglial cells: An interactive pathway analysis of the downstream effects using RNA microarray data.** *Phytomedicine*, 21(11), (2014) 1325–1348.
73. Mattioli, L., Funari, C., & Perfumi, M. - **Effects of *Rhodiola rosea* L. extract on behavioural and physiological alterations induced by chronic mild stress in female rats.** *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 23(2), (2009) 130–142.

74. Lee, G., & Bae, H. - **Therapeutic Effects of Phytochemicals and Medicinal Herbs on Depression.** *BioMed research international*, (2017), 6596241.
75. Limanaqi, F., Biagioni, F., Busceti, C. L., Polzella, M., Fabrizi, C., & Fornai, F. - **Potential Antidepressant Effects of Scutellaria baicalensis, Hericium erinaceus and Rhodiola rosea.** *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(3), (2020) 234.
76. Oberste, M., Medele, M., Javelle, F., Lioba Wunram, H., Walter, D., Bloch, W., Bender, S., Fricke, O., Joisten, N., Walzik, D., Großheinrich, N., & Zimmer, P. - **Physical Activity for the Treatment of Adolescent Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Frontiers in physiology*, 11, (2020) 185.
77. Guerrero, C. S., Furneri, G., Grasso, M., Caruso, G., Castellano, S., Drago, F., Di Nuovo, S., & Caraci, F. - **Antidepressant Drugs and Physical Activity: A Possible Synergism in the Treatment of Major Depression?** *Frontiers in psychology*, 11, (2020) 857.
78. Kim, S., Park, J., Lee, M. Y., Oh, K., & Shin, D. - **Physical activity and the prevention of depression: A cohort study.** *General Hospital Psychiatry*, 60(April), (2019) 90–97.
79. Arhire, L. I., Mihalache, L., & Covasa, M. - **Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome.** *Frontiers in endocrinology*, 10, (2019) 524.
80. Linde, J., Jeffery, R., Finch, E., Simon, G., Ludman, E., Operskalski, B. et al. - **Relation of body mass index to depression and weighing frequency in overweight women.** *Preventive Medicine*, 45, (2007) 75–79.
81. Vasconcelos-Raposo, J., Fernandes, H.M., Mano, M., & Martins, E.. - **Relação entre exercício físico, depressão e índice de massa corporal.** *Motricidade*, 5(1), (2009) 21–32.
82. Ministério da Saúde. - **Lei nº 131/2015 - Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos.** Portugal: Ministério da Saúde; (2015).
83. Figueiredo, I., Caramona, M., F., F.-L., & Castel-Branco, M. - **Resultados de serviços farmacêuticos centrados no doente implementados em Portugal.** *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 3(1), (2014) 15–22.
84. World Health Organization - **Management of physical health conditions in adults with severe mental disorders.** ISBN 978-92-4-155038-3. (2019).
85. Hawton, K., Casañas I Comabella, C., Haw, C., & Saunders, K. - **Risk factors for suicide in individuals with depression: A systematic review.** *Journal of Affective Disorders*, 147(1–3), (2013) 17–28.

86. Caldas de Almeida, J. M., Leuchner, A., Duarte, H., Heitor, M. J., Xavier, M., Paixão, I., & Sennfelt, J. - **Proposta de plano de ação para a reestruturação e desenvolvimento dos serviços de saúde mental em Portugal.** *Ministério Da Saúde*, (2007) 1–155.