



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Sara Rocha Ramos Ferreira

Relatórios de Estágio e Monografia Intitulada “*Lithium as a Mood Stabilizer in Bipolar Disorder*”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Dina Maria Cordeiro Lopes, do Dr. Paulo Jorge da Silva Monteiro e da Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Sara Rocha Ramos Ferreira

Relatórios de Estágio e Monografia Intitulada “*Lithium as a Mood Stabilizer in Bipolar Disorder*”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Dina Maria Cordeiro Lopes, do Dr. Paulo Jorge da Silva Monteiro e da Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2020

Eu, Ana Sara Rocha Ramos Ferreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015237097, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Lithium as a Mood Stabilizer in Bipolar Disorder*” 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, 04 de setembro de 2020.

Ana Sara Rocha Ramos Ferreira

(Ana Sara Rocha Ramos Ferreira)

Agradecimentos

À minha Mãe, que sempre me apoiou incondicionalmente e que soube ser minha amiga todos os dias sem nunca falhar um.

Ao meu Pai, que sempre me fez refletir no quão importante é ser-se independente, como a esforçar-me para alcançar os meus objetivos.

À minha Irmã, o meu exemplo de vida como profissional mas, acima de tudo, como pessoa. É verdade que a saúde mental não é apenas um pormenor, é tudo, e o modo como és tão dedicada e ajudas a mudar a vida de tantas pessoas inspira-me de verdade e levou-me a escolher um tema na área da Psiquiatria para a minha Monografia.

À minha Avó, que nem por um segundo parou de acreditar em mim e nas minhas capacidades, repetindo vezes sem conta “Vais ser uma grande mulher”.

A todas as pessoas incríveis que tive oportunidade de conhecer ao longo deste percurso, principalmente à Daniela, à Inês, à Joana, à Sofia e à Diana, que mudaram a minha vida por completo.

Aos meus Orientadores – Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna, Dr. Paulo Jorge da Silva Monteiro, Dra. Dina Maria Cordeiro Lopes e Dra. Sónia Isabel Góis Madeira Chambel – por me terem auxiliado tanto ao longo deste percurso.

Às equipas do Infarmed e da Farmácia S. José, por me terem feito sentir tão bem recebida e por se mostrarem sempre disponíveis, fazendo-me sentir em casa.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, à Dona Ana e à Patrícia, e a todos os Professores que me deram as ferramentas que eu precisava para me tornar na profissional que ambiciono ser.

A Coimbra, que me proporcionou os melhores anos da minha vida.

Obrigada.

“Success is achieved and maintained by those who try and keep trying.” – W. Clement Stone

ÍNDICE

Parte I – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas	7
1 Nota Introdutória	9
2 Enquadramento – INFARMED, I.P.	9
3 DAM	10
3.1 Caraterização	10
3.2 Unidade de Manutenção no Mercado	11
4 Análise SWOT	12
4.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	12
4.1.1 Receção, Acolhimento e Integração na Equipa de Arbitragens	12
4.1.2 Confiança nas Capacidades e Autonomia do Estagiário	13
4.1.3 Equipa Técnica da DAM/UMM	15
4.1.3.1 Profissionais e Condições de Trabalho	15
4.1.3.2 Orientação	15
4.1.3.3 Teletrabalho	16
4.1.4 Unidade Curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento	16
4.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	16
4.2.1 Limitação de Recursos Humanos	16
4.2.2 Plano de Estágio	17
4.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	17
4.3.1 Formações	17
4.3.2 Contacto com Termos Técnicos e com a Língua Inglesa	18
4.4 Ameaças (<i>Threats</i>)	18
4.4.1 Limitações dos Recursos Informáticos	18
4.4.2 Bases de Dados Desatualizadas	18
4.4.3 COVID-19	19
5 Considerações Finais	20
6 Notas Bibliográficas	21
7 Anexos	22

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	24
1 Nota Introdutória	25
2 Enquadramento da Farmácia S. José	27
3 Análise SWOT	27
3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	27
3.1.1 Localização e Horário de Funcionamento	27
3.1.2 Integração na Equipa Técnica	27
3.1.3 Filosofia <i>Kaizen</i> – Melhoria Contínua	28
3.1.4 Aprovisionamento, Encomendas e Gestão de <i>Stock</i>	29
3.1.5 Automatização da Farmácia	30
3.1.6 Preparação de Medicamentos Manipulados	31
3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	32
3.2.1 Estágio Decorrente Num Período de Pandemia	32
3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	33
3.3.1 Acesso a Formações Internas	33

3.3.2 Aquisição de uma Maior Segurança/Confiança no Ato do Atendimento	33
3.4 Ameaças (<i>Threats</i>).....	34
3.4.1 COVID-19 e a Quebra do Poder Económico de Utentes.....	34
3.4.2 Competitividade do Mercado	34
4 Caso Prático	35
5 Considerações Finais.....	36
6 Notas Bibliográficas	37
7 Anexos	38

Parte III – Monografia Intitulada “Lithium as a Mood Stabilizer in Bipolar Disorder”

Abstract	42
Resumo	43
List of Abbreviations	44
1 Introduction	46
2 Bipolar Disorder	47
2.1 Characterization and Categorization	47
2.2 Treatment	50
2.2.1 Acute-phase treatment of BD	50
2.2.1.1 Manic and Hypomanic Episodes	50
2.2.1.2 Bipolar Depression Episodes	51
2.2.2 Maintenance Treatment of BD	52
3 Lithium	52
3.1 Pharmacokinetics	53
3.2 Unwanted Effects and Contraindications	54
3.3 Mechanism of action	56
3.3.1 GSK-3 Inhibition	56
3.3.1.1 GSK-3 and the canonical Wingless-Int (Wnt)/ β -catenin pathway	57
3.3.1.2 GSK-3 and Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)....	59
3.3.1.3 GSK-3, Mitochondria and Reactive Oxygen Species (ROS)	60
3.3.2 Inositol Depletion Hypothesis	60
3.4 Suicide prevention	62
4 Conclusion	63
5 References	64

Parte I – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica



Infarmed

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

| Lista de Abreviaturas

ACSS I.P. - Administração Central do Sistema de Saúde, I.P.

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

CAM - Comissão de Avaliação de Medicamentos

CE - Comissão Europeia

CEP - Certificado de conformidade com a Monografia da Farmacopeia Europeia

CHMP - *Committee for Medical Products for Human Use*

CTS - *Communication and Tracking System*

DAM - Direção de Avaliação de Medicamentos

DGS - Direção-Geral de Saúde

DRHFP - Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais

ECDC - Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças

EDQM - *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*

EME - Estado Membro Envolvido

EMR - Estado Membro de Referência

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

GestProc - Base de Dados de Gestão de Processos

GIMED - Base de dados de Gestão de Informação de Medicamentos

GPRen - Base de dados de Gestão de Processos de Renovação

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

IPST, I.P. - Instituto Português do Sangue e da Transplantação, I.P.

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

NDEA - N-Nitrosodietilamina

NMDA - N-Nitrosodimetilamina

OMCL - *Official Medicines Control Laboratories*

SARS-CoV2 - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SMUH-ALTER - Plataforma de Submissão de Pedidos de Alteração do Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano

SUCH - Serviço de Utilização Comum dos Hospitais

SWOT - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*

TAIM - Titulares de AIM

UAC - Unidade de Avaliação Científica

UE - União Europeia

UEC - Unidade de Ensaio Clínicos

UMM - Unidade de Manutenção no Mercado

I| Nota Introdutória

O Decreto-Lei nº 288/2001, de 10 de novembro, emitido pelo Ministério da Saúde e publicado no Diário da República n.º 261/2001, Série I-A, evidencia, ao longo do TÍTULO II, as implicações do exercício da atividade farmacêutica. No Artigo 80.º é explicitado o dever geral do farmacêutico, detentor de obrigações que, enquanto agente de saúde, recaem na salvaguarda e promoção da saúde pública¹.

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) dispõe de um plano que concede aos seus estudantes a possibilidade de divisão do período de estágio curricular. Deste modo, o aluno encontra-se apto a frequentar dois estágios em diferentes áreas de interesse do circuito do medicamento. Ao estágio obrigatório em Farmácia Comunitária é acrescida a possibilidade de concretização de um estágio nas áreas da Indústria Farmacêutica ou Farmácia Hospitalar.

No âmbito da Indústria Farmacêutica destaca-se a oportunidade de realização do estágio na sede do INFARMED, I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., em Lisboa. Simbolizando este o “*outro lado*” das indústrias farmacêuticas “*comuns*”, revela-se uma tremenda mais-valia, permitindo a aquisição de uma perceção que não seria possível em nenhum outro local. Ciente de todos estes aspetos, optei por estagiar na Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM), na Unidade de Manutenção no Mercado (UMM), desta Instituição.

Este estágio enquadrou-se no período entre 6 de janeiro de 2020 e 11 de março de 2020, tendo usufruído da oportunidade de experienciar o quotidiano de uma Gestora de Processos de Alterações e Renovações de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e ganhar novas noções do que pretendia que fosse o meu circuito profissional.

O presente relatório, elaborado à luz de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) fundamentada, é acrescido de um breve enquadramento desta entidade e da unidade que me acolheu durante este percurso.

2| Enquadramento – INFARMED, I.P.

O Infarmed é um instituto de carácter público que, não obstante a sua integração na administração do Estado, é provido de autonomia financeira, administrativa e património próprio. Fundado em 1993, constituía uma das poucas autoridades europeias a incorporar todas as valências alusivas ao medicamento².

Sedeada em Lisboa, capital do país, o Infarmed garante lugar no Parque da Saúde de Lisboa, em Alvalade, com grande proximidade ao Aeroporto Humberto Delgado. Este Parque provido de uma localização privilegiada conta com outras instituições focalizadas em diferentes ramos da saúde pública como a Clínica da Juventude, Hospital Psiquiátrico de Lisboa Júlio de Matos, Instituto Português do Sangue e da Transplantação, I.P. (IPST, I.P.), Serviço de Utilização Comum dos Hospitais (SUCH), Unidade de Alcoologia de Lisboa, Administração Central do Sistema de Saúde, I.P. (ACSS I.P.), Escola Superior de Enfermagem de Lisboa e Fundação do Gil. O fácil acesso e a integração de todos estes organismos neste Parque culminam num elevado fluxo diário de doentes, familiares, estudantes, e profissionais. No quotidiano é possível contactar com realidades altamente díspares.

O objeto da sua missão reúne componentes de regulação, supervisão e fiscalização dos setores dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, entre os quais, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal. Desta forma, visa garantir o acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a produtos com os mais elevados padrões de proteção de saúde pública, afixando a sua qualidade, eficácia e segurança. Assim, a produção, distribuição e/ou comercialização são atividades exercidas, exclusivamente, por entidades autorizadas.

Esta autoridade nacional compreende cinco órgãos – Conselho Diretivo, Fiscal Único, Conselho Consultivo, Comissões Técnicas Especializadas e Conselho Nacional de Publicidade de Medicamentos e Produtos de Saúde; e treze unidades orgânicas das quais oito se cingem a funções de negócio e as restantes a funções de suporte (Anexo I).

3| DAM

3.1 Caraterização

A DAM, dirigida pela Dra. Marta Marcelino, constitui uma das oito unidades orgânicas com função de negócio. Esta compreende três subunidades: Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), a cargo do Dr. Joel Passarinho; Unidade de Avaliação Científica (UAC), a cargo da Dra. Fátima Ventura; e Unidade de Manutenção no Mercado (UMM), a cargo do Dr. Rui Vilar³.

A UEC é responsável por atividades relacionadas com a realização de ensaios clínicos com medicamentos³.

A UAC é responsável por atividades relacionadas com a avaliação da eficácia, segurança e qualidade de medicamentos, competindo-lhe a emissão de pareceres relacionados e assegurando às restantes subunidades anteriormente referidas os serviços de avaliação solicitados³.

A UMM é responsável por atividades relacionadas com a manutenção no mercado de medicamentos já autorizados ou registados. As atividades desempenhadas englobam a autorização de renovações, alterações, revogações, declarações de caducidade e acompanhamento de procedimentos de arbitragens comunitárias³.

3.2 Unidade de Manutenção no Mercado

As condições de comercialização de medicamentos na União Europeia (UE) pressupõem, por parte das entidades autorizadas, a existência de uma AIM. Esta é alvo de uma reavaliação periódica, apurando a manutenção ou não do benefício da utilização do medicamento em causa face aos riscos associados, confirmando se há condições para que decorra a sua conservação no mercado. Esta avaliação torna-se crucial uma vez que há possibilidade de serem praticadas alterações e modificações pós-AIM. Estas têm como principal intuito a atualização do medicamento e de todas as suas componentes associadas, seguindo procedimentos padrão, regulados e supervisionados pela UMM.

A UMM encontra-se dividida em equipas responsáveis por diferentes tipos de procedimentos. Os processos podem decorrer apenas em território português (procedimentos Nacionais); ou Portugal poderá ocupar o título de Estado Membro Envolvido (EME) ou Estado Membro de Referência (EMR) em processos europeus (procedimentos de Reconhecimento Mútuo ou Descentralizado).

O Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão, de 24 de novembro, concernente à análise das alterações nos termos de AIM para uso humano e medicamentos veterinários, visando regular o procedimento de alterações de AIM, viu-se alterado pelo Regulamento (UE) n.º 712/2012 da Comissão, de 3 de agosto de 2012. Como tal, as categorias de alterações abrangem: alterações *minor* do tipo IA, alterações *minor* do tipo IB, alterações *major* do tipo II, extensões e restrições urgentes de segurança. As repercussões da alteração e o nível de risco para a saúde pública são os fatores determinantes nesta classificação. É possível submeterem-se alterações dispostas em agrupamento, abrangendo diferentes categorias de alterações, devendo este ser tratado de acordo com o tipo de alteração mais

elevado incluído. Contudo, o artigo 3.º do Anexo II determina que as alterações dos termos de uma AIM não compreendem alterações qualificáveis como extensão⁴.

4| Análise SWOT

Segundo as orientações previstas nas “Normas Orientadoras” cedidas pela FFUC, o relatório de estágio deverá ser redigido à sombra de uma abordagem em análise SWOT fundamentada.

Neste contexto, irei incidir nos Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) observados no decorrer do estágio, na integração da aprendizagem teórica nomeadamente ao nível da Unidade Curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento e em contexto simulado na prática profissional e na adequação do Curso às perspetivas profissionais futuras.

Tabela I. Quadro-resumo dos pontos abordados no decorrer da análise SWOT do estágio em Indústria Farmacêutica.

SWOT	
Strengths <ul style="list-style-type: none">- Receção, Acolhimento e Integração na Equipa de Arbitragens- Confiança nas Capacidades e Autonomia do Estagiário- Equipa Técnica da DAM/UMM- Unidade Curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento	Weaknesses <ul style="list-style-type: none">- Limitação de Recursos Humanos- Plano de Estágio
Opportunities <ul style="list-style-type: none">- Formações- Contacto com Termos Técnicos e com a Língua Inglesa	Threats <ul style="list-style-type: none">- Limitações dos Recursos Informáticos- Bases de Dados Desatualizadas- COVID-19

4.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

4.1.1 Receção, Acolhimento e Integração na Equipa de Arbitragens

Dia 6 de janeiro de 2020, em conjunto com os restantes estagiários, fui recebida pelo Dr. José Manuel Caetano Viana, profissional da Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais (DRHFP). Imediatamente foi proporcionado o acesso ao “Manual de Acolhimento – Estágios”, munido de informações relativas ao Infarmed, desde a sua missão,

estrutura/equipa dirigente, áreas de atuação, documentos institucionais que seriam úteis para a nossa formação, entidades, códigos de conduta vigentes, direitos, deveres, esclarecimentos de segurança e saúde, horário e assiduidade, boas-práticas de utilização dos materiais informáticos e plataformas, utilização segura das tecnologias de informação, entre muitas outras. O Dr. José Viana desempenhou um papel crucial ao incentivar todos os presentes e ao comunicar o que poderíamos esperar dos três meses seguintes.

No final da sessão, iniciou-se a visita pelas instalações – pavilhões 21-A (Sede), 17-A, 24 e 36 (Tomé Pires). Os estagiários a desempenhar funções na DAM foram, posteriormente, direcionados para o edifício 24, onde iriam conhecer a sua orientadora – Dra. Dina Maria Cordeiro Lopes. De modo aleatório e imparcial, foi-me comunicado que o meu estágio seria na equipa das arbitragens, tendo ficado a cargo da Dra. Sónia Isabel Góis Madeira Chambel.

Juntamente com mais dois colegas foi-me disponibilizado um espaço de trabalho com os recursos necessários à concretização da minha função – computador com acesso à rede Intranet (rede informática funcional exclusiva do Infarmed), bem como a instalação de todas as plataformas e programas que teria de aprender a dominar. No dia seguinte fui provida também de um endereço institucional, um número mecanográfico, bem como de materiais informativos e explicativos sobre alterações de AIM.

4.1.2 Confiança nas Capacidades e Autonomia do Estagiário

No Infarmed o estagiário é tomado como qualquer outro colega, ainda que recém-chegado e com muito menos experiência no ramo. É depreendido que este vem acrescentar valor à Instituição e que encara o trabalho a que é submetido com seriedade e dedicação. Desta forma, as tarefas atribuídas têm peso, não sendo desprovidas de interesse para o próprio Infarmed e para as restantes entidades relacionadas.

Durante o meu tempo de permanência na DAM/UMM, incorporei o papel de Gestora de Alterações de AIM de processos em que Portugal detinha o título EME desempenhando também, mais tarde e durante um reduzido período de tempo, o papel de Gestora de Renovações de AIM na Equipa PT-EMR.

Foram-me disponibilizados pormenores relativamente ao procedimento de arbitragem Artigo 31.º, referente aos medicamentos que contêm na sua constituição antagonistas dos recetores da angiotensina II – SARTANS. Este procedimento de arbitragem

deu origem à decisão da Comissão Europeia (CE) (2019) 2698, de 2 de abril, que obrigava todos os Titulares de AIM (TAIM) dos medicamentos envolvidos neste procedimento a adaptarem as suas AIMS, submetendo as alterações necessárias tendo em conta o conteúdo da decisão CE. A problemática prendia-se na possível existência de contaminações por N-nitrosaminas, particularmente e em maior quantidade, por N-nitrosodimetilamina (NDMA) e/ou N-Nitrosodietilamina (NDEA). Estes últimos estão na lista de agentes cancerígenos mutagénicos mais potentes e conhecidos. Inicialmente considerou-se que seria apenas necessária a adoção de medidas para princípios ativos contendo valsartan de alguns fabricantes contudo, mais tarde, as medidas estenderam-se a outros SARTANS com um anel tetrazole. Os riscos resultantes de exposições múltiplas poderiam ser catastróficos. Como tal, foram iniciadas medidas de mitigação do risco, no início de abril de 2019, pelo *Committee for Medical Products for Human Use* (CHMP). Os limites de NDMA e de NDEA deveriam ser tão baixos quanto possível, uma vez que a relação benefício-risco destes medicamentos permanecia positiva. Deveria ser realizada uma avaliação dos riscos dos processos de fabrico por parte de todos os TAIM, sendo concedido um período de transição de dois anos para alterar os processos de produção. Após o período de transição, deveria ser estabelecido um limite máximo de 0,03 ppm⁵.

A minha função primordial consistia na atualização de um documento em formato Excel que incluía todos os SARTANS existentes das diferentes indústrias e respetivas dosagens procedendo, seguidamente, à atualização de todas as plataformas necessárias. As alterações a meu cargo, cujo cumprimento eu teria de verificar, eram alterações C.I.II (tipo IA_(N)) – *introdução de, ou alterações a, obrigações e condições de uma autorização de introdução no mercado, incluindo o plano de gestão de riscos*; alterações B.III.I (tipo IA ou IB) – *apresentação de um certificado de conformidade de Farmacopeia Europeia novo ou atualizado, ou supressão de um certificado de Farmacopeia Europeia*; e alterações B.I.b.I.h (tipo IA) – *alteração dos parâmetros das especificações e/ou limites de uma substância ativa, matéria-prima/produto intermédio/reagente utilizado no processo de fabrico da substância ativa – h) aditamento ou substituição (excluindo substâncias biológicas ou imunológicas) de um parâmetro de especificação com o correspondente método analítico em resultado de um problema de segurança ou qualidade*⁴.

4.1.3 Equipa Técnica da DAM/UMM

4.1.3.1 Profissionais e Condições de Trabalho

A equipa é constituída não só por farmacêuticos com formação em assuntos regulamentares, como também por diversos profissionais com formação administrativa. A convivência com profissionais de diferentes áreas regulamentares revelou-se fulcral para as aprendizagens adquiridas e para uma perceção do que é trabalhar no ramo. A sua transmissão de conhecimentos e experiência sobre quais consideravam as melhores ou piores estratégias adotadas por TAIMs em diversos processos aprimorou a nossa capacidade de julgamento e criticismo.

O posto individual de cada trabalhador encontra-se estabelecido consoante a sua área de trabalho e posição ocupada por Portugal nos diferentes processos pautando-se, esta Instituição, pela sua organização. Todos, incluindo os estagiários, usufruem gratuitamente de material de escritório, áreas de trabalho providas de sistema de ar condicionado, copa para executar refeições e máquinas de água filtrada fresca ou fervente. De realçar, ainda, que os edifícios estão adaptados a indivíduos portadores de deficiências motoras. É evidente a valorização do bem-estar do profissional e as tentativas de proporcionar aos mesmos as melhores condições possíveis, no sentido de uma maximização da sua produtividade.

4.1.3.2 Orientação

No decorrer do estágio foi possível contar com o acompanhamento e apoio constante da Dra. Sónia Chambel, bem como a recorrente disponibilização do Dr. Luís Filipe Magalhães Marinho. Ambos abdicavam do seu tempo, deslocando-se diariamente à área de trabalho destinada aos estagiários, quer espontaneamente, quer quando solicitados. Na sua comunicação transmitiam uma sensação de compreensão, integração e valorização, sendo cultivado um espírito de entajuda. Também é de destacar o auxílio fornecido pela Dra. Rita Garcia Prego Ventura e pelo Dr. Pedro André de Castro Fins Pereira.

Em momento algum senti que não disponibilizava de apoio suficiente. Foi notório que houve uma tentativa generalizada de colmatar algumas falhas apontadas por estagiários anteriores, o que só acentua o investimento da Instituição no compromisso para com a Faculdade e com os respetivos estudantes.

4.1.3.3 Teletrabalho

Recentemente foi concedido que muitos profissionais dispusessem do serviço de Intranet nas suas residências, executando as suas funções a partir das suas residências, em dois dias semanais. Foi notória uma melhoria da qualidade de vida e da produtividade, não sendo necessário despende tempo em deslocações e permitindo uma melhor gestão do mesmo e dos compromissos com os estagiários. Ainda que em teletrabalho, todos se encontravam disponíveis para auxiliar e esclarecer quaisquer dúvidas, a qualquer hora.

4.1.4 Unidade Curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento

Por último, a Unidade Curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento desempenhou uma ferramenta crucial para a concretização deste estágio. Trata-se de uma unidade curricular obrigatória na FFUC, contrariamente ao que sucede nas restantes Faculdades, e que assumiu um papel basilar durante o meu percurso no Infarmed. Sem os conhecimentos adquiridos, teria sido praticamente impossível usufruir plenamente do meu período na Instituição. Os ensinamentos proporcionados aos estagiários durante as formações correspondiam maioritariamente a uma revisão e consolidação do que já tinha sido lecionado previamente. Isto levou à manifestação de uma boa preparação, realçada e constantemente elogiada pelos profissionais do Infarmed ao longo de todo o trajeto. Os conceitos de “AIM”, “módulos do dossier”, “tipificação de alterações”, “renovações”, entre muitos outros, já eram dados adquiridos e que tive a oportunidade de ver aplicados a processos reais.

Assim, sem dúvida que um dos pontos fortes do meu estágio teve foco na aplicação de diversas aprendizagens em contexto real, que não teria oportunidade de presenciar ao concretizar apenas o estágio em Farmácia Comunitária.

4.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

4.2.1 Limitação de Recursos Humanos

Face à crise económica e financeira que assolou não só Portugal, mas também toda a Europa, o Infarmed dispõe de recursos limitados.

Mediante a austeridade orçamental do setor público, é notória uma limitação em termos de recursos humanos, não sendo possível dar vazão às atividades impostas com um

potencial máximo de produtividade. No “*Plano Estratégico 2017-2019*”, o Infarmed refere que “*desde 2009, que a taxa de ocupação dos postos de trabalho previstos no seu mapa de pessoal se situa nos 83 %*”⁶.

Não obstante os esforços diários de todos os profissionais, tornou-se evidente que a presença de estagiários permitia uma melhor prossecução das competências da Instituição, principalmente dado o fluxo irregular de trabalho constantemente dependente de outras entidades.

Não considero que me tenha sentido assoberbada com as tarefas que me foram destinadas mas, de facto, mantive-me focada na mesma atividade praticamente todo o período de estágio, uma vez que não havia profissionais disponíveis para a concretizarem e despenderem a quantidade de horas necessárias à sua conclusão.

4.2.2 Plano de Estágio

Principalmente em consequência da limitação de recursos humanos previamente explanada, os estagiários ficam incumbidos de auxiliar a suprir as mais urgentes necessidades do serviço. Como tal, são evidenciadas algumas lacunas na planificação das atividades, uma vez que o decorrer das mesmas está unicamente dependente das necessidades momentâneas do Infarmed.

4.3 Oportunidades (*Opportunities*)

4.3.1 Formações

No decorrer das primeiras duas semanas, os estagiários assistiram a múltiplas formações que complementaram os seus conhecimentos prévios em Assuntos Regulamentares do Medicamento e, ainda, a formações com vista à correta utilização das ferramentas informáticas disponíveis: Plataforma de Submissão de Pedidos de Alterações do Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano (SMUH-ALTER), *Communication and Tracking System* (CTS), base de dados de Gestão de Informação de Medicamentos (GIMED), base de dados de Gestão de Processos (GestProc) e base de dados de Gestão de Processos de Renovação (GPRen). As plataformas referenciadas eram inteiramente desconhecidas por todos, sendo esta aprendizagem bastante proveitosa uma vez que muitas delas são utilizadas por múltiplas indústrias aquando a submissão de documentos.

4.3.2 Contacto com Termos Técnicos e com a Língua Inglesa

O confronto constante com *e-mails* e documentos redigidos em inglês, e ainda com chamadas telefónicas para a minha extensão que requeriam compreensão e expressão oral deste idioma, eram realidades diárias. Inicialmente não me encontrava familiarizada com todos termos técnicos com que me debatia mas disponibilizava dos recursos necessários para colmatar esse tipo de falha. Considero que os meus conhecimentos em inglês me permitiram uma performance bastante positiva e que um contacto repetido permitiu o aprimoramento de competências.

O domínio do inglês é crucial no ramo da Indústria Farmacêutica sendo uma aptidão cada vez mais valorizada. Assim, poder usufruir desta oportunidade para praticar e enriquecer o meu vocabulário e conhecer novos conceitos pode vir a demonstrar-se fundamental e permitir a minha distinção no mercado de trabalho.

4.4 Ameaças (*Threats*)

4.4.1 Limitações dos Recursos Informáticos

Existe uma enorme dependência entre o desempenho das funções atribuídas e o recorrente recurso a diversas plataformas informáticas. Desta forma, seria de esperar uma elevada eficiência no seu funcionamento. Contudo, diariamente são observadas limitações a nível destas ferramentas, desde falhas nas plataformas, a servidores, bases de dados e documentos de abertura incompreensivelmente morosa.

Não obstante, tive conhecimento de que estas plataformas/atividades evidenciavam maior lentidão em anos anteriores, tendo sido reunidos esforços no sentido combater e colmatar estas falhas.

4.4.2 Bases de Dados Desatualizadas

Nas diversas plataformas muitas das informações encontravam-se desatualizadas. Servindo o GIMED de exemplo, segundo orientações previstas, os parâmetros “*Fabricantes de Substância Ativa*” e “*Fabricantes de Produto Intermédio*” albergados no separador “*Cadeia de Produção*” deveriam ser alvo de atualização pelos estagiários. Estes deveriam atualizar os mesmos e o número do Certificado de Conformidade com a Monografia da Farmacopeia Europeia (CEP). Contudo, era recorrente a ausência do número da versão anterior do CEP

nos dados disponíveis. Desta forma, na realidade, era necessário proceder-se a uma adição de informação que já deveria constar da plataforma. Isto implicava uma pesquisa no SMUH-ALTER, sendo necessário dispensar de algumas horas para concretizar esta função. Apenas posteriormente, se poderia proceder à inserção do número de CEP atual.

4.4.3 COVID-19

Com aparente início em *Wuhan* (província de Hubei, China), o vírus SARS-CoV2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) cuja doença associada à infeção pelo mesmo se denomina COVID-19 (CO – corona; VI – vírus; D – doença; 19 – ano de identificação), é transmissível, entre outras fontes, por contacto próximo com pessoas infetadas e/ou objetos e superfícies contaminados. A pandemia instalada já afetou centenas de milhares de pessoas em todo o mundo, incluindo em Portugal. A Direção-Geral de Saúde (DGS) e o Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC) têm procedido à emissão de comunicados diários e informações, assim como os membros máximos do Governo.

A entrada do país em estado de alerta requereu a toma de medidas de combate à pandemia, incluindo o encerramento de Universidades. Perante esta situação inesperada, após deliberação, órgãos superiores do Infarmed, optaram, por segurança, cancelar os estágios, com efeito imediato, algumas semanas antes do expectável. Em consequência, algumas atividades não se puderam realizar, apesar de já programadas. Foram perdidas oportunidades tais como:

- Presenciar uma reunião plenária da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM):

A CAM, sob a direção do Senhor Presidente, Professor Doutor Vasco Maria, compõe um órgão consultivo do Infarmed. Quando solicitada, compete-lhe a emissão de pareceres em questões no âmbito dos medicamentos, com ênfase em domínios da qualidade, segurança, eficácia e de carácter técnico-científico⁷. Dia 16 de março de 2020, seria permitido aos estagiários a sua presença numa das reuniões desta Comissão.

- Visita ao laboratório do Infarmed:

A Instituição é detentora do laboratório de referência nacional para a aprovação e comprovação da qualidade de medicamentos e matérias-primas comercializados em Portugal, visando avaliar a conformidade com as especificações estabelecidas e aprovadas e sendo responsável, ainda, por ensaios em medicamentos suspeitos de

defeito de qualidade, provenientes de notificações. Este laboratório é membro da *Official Medicines Control Laboratories (OMCL)*, coordenada pela *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)* do Conselho da Europa⁸. A visita ao mesmo iria decorrer dia 11 de março de 2020.

5| Considerações Finais

Na atualidade, a FFUC é a única Faculdade de Farmácia em Portugal que permite que os estudantes concretizem parte do seu estágio curricular no Infarmed. É, ainda, a única que integra uma Unidade Curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento de caráter obrigatório no seu plano de estudos. Ambas condições conferem ao aluno, automaticamente, uma diferenciação profissional dos restantes colegas estudantes do país, neste ramo farmacêutico.

Desde cedo que somos ensinados na Faculdade que o papel do Farmacêutico vai muito além do que poderíamos pensar. O Farmacêutico é um agente de saúde, especialista do medicamento, capaz de desempenhar o seu papel nas mais variadas vertentes. A Faculdade zela pelos interesses dos seus alunos e tenta instruí-los com o intuito de que estes alcancem a excelência e sejam profissionais de saúde exemplares. Os conhecimentos e competências adquiridos ao longo do meu percurso académico permitiram a minha rápida integração, compreensão, execução de tarefas, autonomia, desembaraço e sentido de responsabilidade.

Os estágios curriculares fazem parte do quinto ano deste Mestrado e, como tal, só vêm complementar e enriquecer o nosso conhecimento e experiência, preparando-nos para o mundo do trabalho, sendo uma parte essencial da nossa formação.

O meu estágio curricular no Infarmed foi, sem dúvida, muito compensatório e uma mais-valia, elucidando-me do panorama profissional na área regulamentar, algo que não teria sido possível nesta fase se não frequentasse esta instituição de ensino.

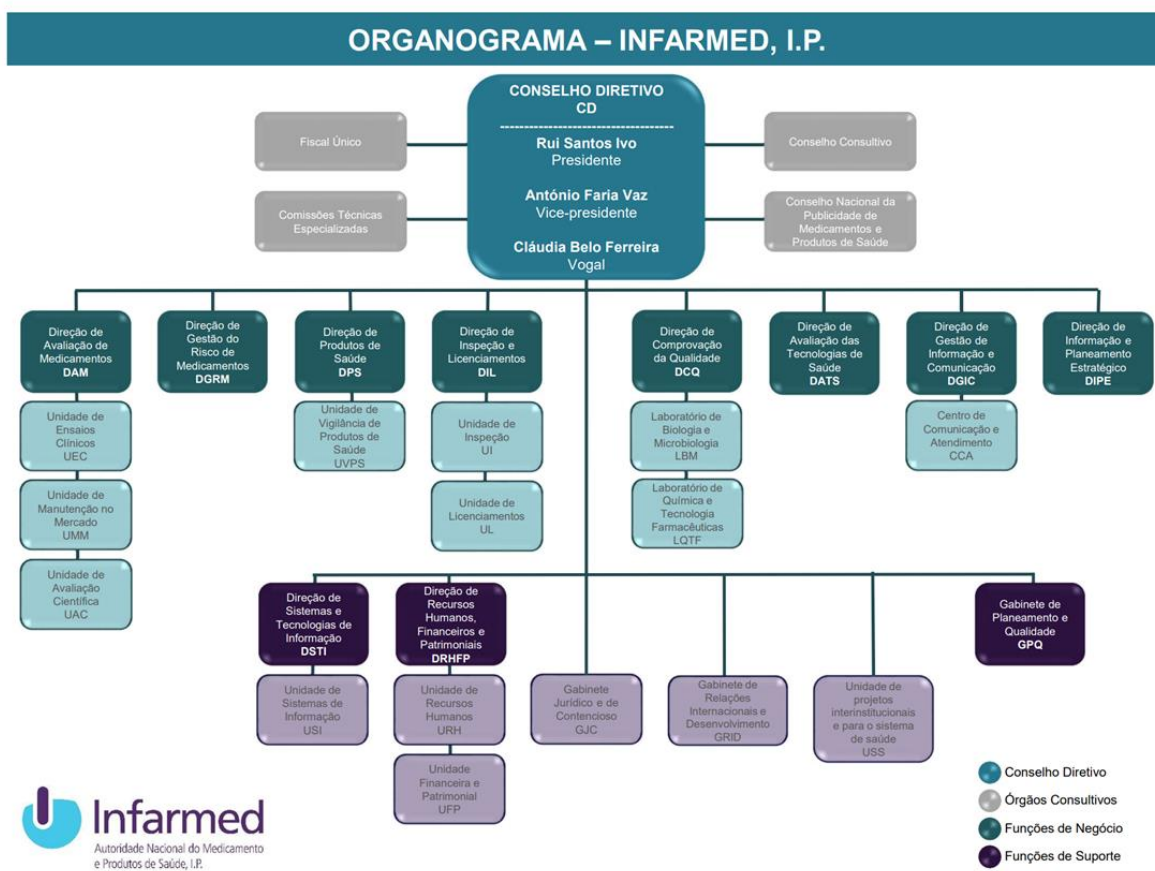
A minha apreciação global e balanço são bastante positivos e teria sido um privilégio ter permanecido mais tempo na prestigiante Instituição que é o Infarmed.

6| Notas Bibliográficas

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei nº 288/2001, de 10 de novembro.** Lisboa: *Diário da República*. Série I-A, nº261/2001, p. 7150-7165.
2. INFARMED, I.P. – **INFARMED: O Futuro Preparado.** Porto, Portugal: *Porto Editora*, 2015, ISBN 978-972-0-06359-5.
3. INFARMED – **Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)** [Acedido a 23 março, 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>
4. COMISSÃO EUROPEIA – **Orientações de 16.5.2013 sobre os pormenores das diversas categorias de alteração, a aplicação dos procedimentos previstos nos capítulos II, II-A e IV do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão, de 24 de novembro de 2008, relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários, bem como a documentação que deve ser apresentada em conformidade com esses procedimentos.** *Jornal Oficial da União Europeia*. (2013).
5. COMISSÃO EUROPEIA – **Decisão de Execução da Comissão de 2.4.2019 relativa às autorizações de introdução no mercado, ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de medicamentos para uso humano que contêm as substâncias ativas «candesartan», «irbesartan», «losartan», «olmesartan», «valsartan»** [Acedido a 26 março, 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>
6. INFARMED – **Balanço Social 2019: Desempenho social e desenvolvimento do capital humano** [Acedido a 25 março, 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1269509/Balan%C3%A7o+Social+2018/7d900d37-3104-4eda-9b0d-a70f618295b0>
7. INFARMED – **Comissão de Avaliação de Medicamentos** [Acedido a 27 de março, 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-de-avaliacao-de-medicamentos>
8. INFARMED – **Controlo laboratorial de medicamentos** [Acedido a 27 março, 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/controlo-laboratorial-de-medicamentos>

7| Anexos

Anexo I. Organograma do INFARMED, I.P.



Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia
Comunitária



| Lista de Abreviaturas

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DCI - Denominação Comum Internacional

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FSJ - Farmácia S. José

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

RJF - Regime Jurídico das Farmácias de Oficina

SABA-A - Solução Antissética de Base Alcoólica A

SARS-CoV2 - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SWOT - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I | Nota Introdutória

A atividade farmacêutica em Portugal remonta a meados de 1449, tendo sofrido uma constante e notável evolução até aos dias de hoje. O Farmacêutico é um agente de saúde pública altamente especializado no medicamento, competência que o destaca e o diferencia dos restantes profissionais na área da saúde.

Atualmente, as responsabilidades dos farmacêuticos comunitários não se cingem apenas à prestação de serviços essenciais e produtos indispensáveis à saúde do utente na vertente terapêutica. Estas são também acrescidas de um desempenho igualmente fundamental na vertente preventiva. A intervenção farmacêutica é centrada no cidadão e a presença destes profissionais na linha da frente dos cuidados de saúde é cada vez mais notória e acentuada. As suas funções não se resumem ao simples ato de dispensa de medicamentos e produtos de saúde e bem-estar. O atendimento farmacêutico compreende um aconselhamento personalizado aos utentes, abrangendo um acompanhamento farmacoterapêutico, e remete para uma imprescindível capacidade de sensibilização da população para adoção de estilos de vida cada vez mais saudáveis e adequados, bem como para uma utilização racional do medicamento¹.

O atual regime jurídico das farmácias de oficina (RJF), aprovado pelo Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, foi alvo de republicação no ano de 2016, pelo Decreto-Lei n.º 75/2016, de 8 de novembro².

O Artigo 2.º do referido Decreto-Lei preconiza que *“As farmácias prosseguem uma atividade de saúde e de interesse público e asseguram a continuidade dos serviços que prestam aos utentes”*. O Artigo 33.º explana, entre outros serviços, quais os produtos possíveis de serem fornecidos ao público pelo farmacêutico comunitário - *“a) Medicamentos; b) Substâncias medicamentosas; c) Medicamentos e produtos veterinários; d) Medicamentos e produtos homeopáticos; e) Produtos naturais; f) Dispositivos médicos; g) Suplementos alimentares e produtos de alimentação especial; h) Produtos fitofarmacêuticos; i) Produtos cosméticos e de higiene corporal; j) Artigos de puericultura; k) Produtos de conforto”*².

São múltiplas as zonas do território nacional desprovidas de quaisquer outras estruturas de saúde, sendo que as farmácias constituem o local de recurso *major* perante o surgimento de necessidades de prestação de cuidados. A sua ampla cobertura geográfica garante uma proximidade e auxílio a todos os cidadãos³.

“A farmácia é entendida, hoje, como ciência e profissão”⁴. O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) contempla um plano curricular que concede aos seus estudantes a possibilidade de divisão do período de Estágio Curricular. Após o meu percurso no Infarmed, transitei para um estágio em Farmácia Comunitária, enquadrando-se este no período de 11 de maio de 2020 a 19 de agosto de 2020, usufruindo da oportunidade de experienciar o quotidiano de uma de tantas saídas profissionais possíveis decorrentes da conclusão do Mestrado Integrado mencionado. Esta experiência revelou-se fundamental na minha formação tendo promovido uma consolidação de conhecimentos previamente adquiridos ao longo do percurso académico e respetivo aperfeiçoamento. O contacto com a realidade profissional e com os mais diversos produtos, serviços e situações, encaminhou-me no sentido de uma melhoria evidente da minha postura, empatia, capacidades de comunicação, rapidez e conexão de conhecimentos, e segurança nas minhas capacidades.

O presente relatório, elaborado à luz de uma análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*) fundamentada pretende retratar o estágio efetuado, com uma duração de 670 horas, na Farmácia S. José (FSJ), em Coimbra, ao encargo e supervisão do Dr. Paulo Jorge da Silva Monteiro. Previamente será apresentado um breve enquadramento da FSJ sendo ainda, esta análise, acrescida da exposição de um caso prático real alusivo a uma situação decorrida em período de atendimento ao utente.

Tabela I. Quadro-resumo dos pontos abordados no decorrer da análise SWOT do estágio em Farmácia Comunitária.

SWOT	
<p>Strenghts</p> <ul style="list-style-type: none"> - Localização e Horário de Funcionamento - Integração na Equipa Técnica - Filosofia <i>Kaizen</i> – Melhoria Contínua - Aprovisionamento, Encomendas e Gestão de Stock - Automatização da Farmácia - Preparação de Medicamentos Manipulados 	<p>Weaknesses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estágio Decorrente Num Período de Pandemia
<p>Opportunities</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acesso a Formações Internas - Aquisição de uma Maior Segurança/Confiança no Ato do Atendimento 	<p>Threats</p> <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 e a Quebra do Poder Económico de Utentes - Competitividade do Mercado

2| Enquadramento da Farmácia S. José

À guarida do dono e diretor técnico, Dr. Paulo Jorge da Silva Monteiro, e situada na Avenida Calouste Gulbenkian, Santo António dos Olivais, a FSJ conta com uma equipa alargada constituída por nove farmacêuticos, cinco técnicos de farmácia e duas técnicas auxiliares. Garantindo lugar no pódio das maiores e mais amplas farmácias do distrito de Coimbra, apresenta uma grande variedade de produtos das mais diversas categorias, sendo definitivamente de destacar o sortido e um *stock* bastante numeroso. Com dois pisos e dez postos de atendimento, pauta-se pela sua organização, profissionalismo e elevado grau de proximidade aos utentes.

3| Análise SWOT

3.1 Pontos Fortes (*Strenghts*)

3.1.1 Localização e Horário de Funcionamento

Com localização num dos pontos mais movimentados de Celas – Avenida Calouste Gulbenkian – a FSJ encontra-se inserida no Centro Comercial *Mayflower* pertencente ao *Shopping* de Celas. Com grande proximidade ao Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), residências e edifício do Pólo III Universitário, Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Maternidade Bissaya Barreto, múltiplos consultórios particulares, Escola EB 2,3 Martim de Freitas, *Tryp* Coimbra Hotel, Pingo Doce, Piscinas Municipais de Celas, ginásios e moradias de estudantes e residentes locais, a FSJ dispõe dos mais diversos serviços, produtos e condições adequados para satisfazer as necessidades dos seus utentes.

A localização acoplada a um horário de abertura das 8:30 h às 21 h em todos os dias úteis e das 9 h às 20 h todos os sábados, encontrando-se periodicamente de serviço aos domingos e feriados, possibilitou o contacto com uma população alargada, altamente heterogénea e com necessidades bastante díspares.

3.1.2 Integração na Equipa Técnica

A FSJ está muitíssimo habituada a receber e a formar múltiplos estagiários, sendo que a equipa se adapta rapidamente à chegada e integração de novos membros. Os elementos da equipa mostram-se constantemente atentos não se limitando ao realce de falhas cometidas emitindo também, por diversas vezes, reforços positivos. Para além de

farmacêuticos/técnicos tornam-se professores, tendo a preocupação acrescida de transmitir aos estagiários as ferramentas necessárias ao decorrer das suas funções e ao colmatar de algumas lacunas. O assimilar de noções gerais do que é ser um profissional farmacêutico e da sua forma de estar numa Farmácia Comunitária foi algo constante. Organização de receituários, gestão comercial de encomendas, gestão de armazenamento de produtos, atendimento ao público, cooperação na preparação de manipulados e elaboração de preparações extemporâneas no ato da dispensa são apenas algumas funções que a equipa ambiciona que estagiário aprenda a dominar. Deste modo as duas políticas de aprendizagem principais são: “fazer para aprender” e “não ter medo de perguntar”.

Todos os estagiários são providos de um código de *Sifarma 2000*[®] individual e, tal como os restantes profissionais efetivos, podem analisar diariamente a sua avaliação de desempenho disponível e calculada pelo programa, de modo a retificar algumas falhas que surjam e irem ao encontro dos objetivos da Farmácia.

O estagiário é levado a desempenhar diversas atividades fora da sua zona de conforto e a adquirir conhecimentos não só como membro da equipa de vendas (piso inferior), como membro da equipa de compras (piso superior), contactando com todos os profissionais da FSJ.

De destacar que os próprios utentes já se encontram familiarizados com a disponibilidade da Farmácia para a receção de estudantes em aprendizagem sendo, de modo geral, bastante compreensivos com os mesmos durante o processo.

3.1.3 Filosofia Kaizen – Melhoria Contínua

Com origem no Japão, a Filosofia Kaizen "(...) significa melhoria contínua. Este conceito, significa também melhoria contínua na vida pessoal, social e profissional. Quando aplicado no local de trabalho, KAIZEN™ significa melhoria contínua envolvendo todos – administração e restantes colaboradores." – Masaaki Imai, fundador do Kaizen Institute.

A Filosofia Kaizen rege-se por cinco princípios fundamentais (Anexo I). A criação de valor para o cliente permite realçar a preocupação com a entrega de algo útil ao utente ao invés da imposição ilógica de produtos. O envolvimento dos colaboradores prende-se com a capacidade de uma boa liderança, delegação de objetivos e tarefas e apoio entre os profissionais, levando a que todos se sintam envolvidos no processo de melhoria contínua. A deslocação ao “terreno” que representa o local da geração de valor, e uma gestão visual e

concreta, são essenciais para compreender as necessidades dos utentes e são imperativos para a toma de decisões sustentadas e baseadas em dados concretos. O Farmacêutico não deve ter como base da sua fundamentação opiniões e teorias. Por último, a eliminação de “desperdício”, evitando trabalho improdutivo e priorizando um rendimento adequado⁵.

Ao longo do percurso efetuado no âmbito do estágio na FSJ, os princípios referidos e os valores a eles agregados, foram ferramentas impreteríveis do dia-a-dia. Semanalmente eram estabelecidos grupos de reuniões *Kaizen*, priorizando sugestões, opiniões e fazendo uma análise de pontos a melhorar, metas e valores atuais, sendo todos estes afixados num quadro à vista e disposição de toda a equipa.

3.1.4 Aprovisionamento, Encomendas e Gestão de Stock

O aprovisionamento da Farmácia, bem como a gestão do respetivo *stock* e realização das encomendas necessárias, detêm uma grande parcela daquilo que são as funções diárias impreteríveis dos farmacêuticos comunitários.

A requisição e aquisição de produtos é realizada através de encomendas diretas, encomendas instantâneas e/ou encomendas diárias. As encomendas diárias correspondem à maior fatia. Previamente, é estabelecido um *stock* mínimo e máximo para cada produto, elaborado de acordo com as aparentes necessidades dos utentes, podendo ser alterado a qualquer momento. Assim que o *stock* mínimo é atingido, o sistema *Sifarma 2000*[®] gera automaticamente um alerta que levará a que a equipa de compras consiga controlar o número de embalagens de cada produto e proceder à aprovação da encomenda de modo a perfazer o *stock* base planeado. As encomendas instantâneas são habitualmente efetuadas no sentido de suprir uma necessidade de um determinado utente que não é possível satisfazer no momento imediato do atendimento ou contacto telefónico. Assim, é necessário proceder-se à encomenda de produtos que não constam do *stock* habitual ou que se encontram momentaneamente em falta, sendo esta executada por via telefónica ou através do *Sifarma 2000*[®]. Por último, as encomendas diretas resultam do contacto direto entre o farmacêutico e um laboratório ou delegado de informação médica, sendo efetuadas com menor regularidade e em maiores quantidades com o intuito de obter melhores condições de compra. A FSJ pertence, ainda, ao grupo de Farmácias *Elofarma*, beneficiando de alguns descontos de grupo.

Os principais farmacêuticos incumbidos desta função deram a conhecer todos os procedimentos de forma clara e fazendo uso de exemplos reais, abordando diferentes tipos

de campanhas, promoções e condições. Deste modo, foram-me transmitidas noções de gestão e otimização do *stock* mais alargadas com foco não só no presente, como também no futuro, através da previsão e precaução de possíveis ruturas de determinados produtos. Deveria existir um balanço equilibrado das encomendas, evitando conjuntamente uma acumulação e desproporcionalidade desnecessárias de produtos. Estas últimas podem tornar-se custosas para a FSJ sendo passíveis situações de prazos de validade expirados e problemas de rotatividade.

A maximização do lucro é o objetivo de qualquer negócio e a FSJ faz uso das mais variadas técnicas para o alcançar, dedicando-se à prática de uma gestão geral inteligente e indubitavelmente planeada. A própria gestão da localização de produtos no piso do atendimento é realizada de modo a propiciar compras por impulso, estimulando os diversos sentidos do utente.

3.1.5 Automatização da Farmácia

A FSJ apresenta incorporado um dos modelos robóticos *Rowa*. Este robot tem a capacidade de albergar uma grande quantidade de medicamentos sujeitos ou não a receita médica, organizando-os autonomamente no seu interior através de um algoritmo específico. Os medicamentos estão associados ao seu código de barras e prazo de validade, sendo que a sua arrumação segue as políticas de *First In, First Out*, permitindo um maior controlo e gestão. É uma aquisição que faz todo o sentido em farmácias mais amplas, com numerosos postos de atendimento e uma equipa alargada, com intuito de minimizar o possível caos gerado pelos múltiplos funcionários. Os medicamentos são disponibilizados por diferentes saídas próximas a todos os balcões. Desta forma é realizada uma dispensa ativa, em que o profissional consegue direcionar o seu tempo, de forma mais eficiente, a um acompanhamento mais completo do utente.

Existe, ainda, um *Cash Guard* que fornece instantaneamente, após a introdução do numerário entregue pelo utente, a diferença do pagamento efetuado, tendo-se revelado uma excelente maneira de evitar falhas a este nível.

3.1.6 Preparação de Medicamentos Manipulados

Segundo a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, um “*medicamento manipulado*” abrange “*qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a*

responsabilidade de um farmacêutico". A especificação dos conceitos "*fórmula magistral*" e "*preparado oficial*" encontra-se igualmente disponível. Fórmula magistral refere-se a um medicamento destinado exclusivamente a um determinado doente, preparado através do seguimento de uma receita específica, nos serviços farmacêuticos hospitalares ou nas farmácias comunitárias. Preparado oficial inclui qualquer medicamento preparado nos serviços farmacêuticos hospitalares ou em farmácias comunitárias através do seguimento das indicações compendiais de um formulário ou Farmacopeia e dispensado diretamente a doentes assistidos por esse mesmo serviço ou farmácia⁶.

Apesar de, na atualidade, a preparação de medicamentos manipulados ser menos frequente dado o desenvolvimento tecnológico da Indústria Farmacêutica e de muitas farmácias não a executarem, esta é uma prática considerada recorrente na FSJ. Esta atividade é realizada num laboratório disponível no piso superior e que se justifica face à inexistência no mercado da substância ativa na forma farmacêutica recomendada/pretendida e, ainda, perante a necessidade de adaptação da dosagem ao utente em causa, tipicamente num enquadramento de personalização pediátrico ou geriátrico.

Com a emergência do COVID-19 na sociedade, o Centro de Informação do Medicamento (cedime) elaborou e disponibilizou o "*Plano Contingência COVID-19 – Farmácia: Versão 1 – 04 março 2020*"⁷. O seu conteúdo compreende, entre diversas recomendações, as indicações necessárias à preparação de uma "*Solução Antissética de Base Alcoólica A (SABA-A)*", uma vez que se verificou uma necessidade acrescida da sua produção. Como tal, auxiliei uma farmacêutica durante o processo (Anexo 2).

Assisti, ainda, na preparação de uma "*Pomada de Enxofre Precipitado a 8 %*", adequada ao tratamento da escabiose (sarna) (Anexo 3).

A criação e preenchimento da ficha de preparação, registo informático e gestão de manipulados são efetuados através do *Software Soft Galeno*[®], um programa capaz de proceder ao ajuste automático do *stock* de matérias-primas disponíveis para a preparação de manipulados, bem como materiais de embalagem, sendo considerado uma ferramenta que veio facilitar todo o processo.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 Estágio Decorrente Num Período de Pandemia

Como previamente exposto no relatório de estágio referente à minha estadia e aprendizagem no Infarmed, atualmente encontramos-nos num período de pandemia. O COVID-19 propagou-se rapidamente e a uma escala extremamente elevada, sendo já as dezenas de milhares de óbitos a nível mundial e os milhões de infetados.

No dia 18 de março de 2020 foi declarado, em Portugal, estado de emergência nacional, tendo a população transitado para um período de restrições ao nível da deslocação, devendo proceder ao confinamento nas suas habitações o máximo de tempo possível. As Universidades tomaram, igualmente, a decisão de suspender os estágios curriculares durante este período, sendo apenas possível retomar os mesmos após a suspensão do estado de emergência.

Deste modo, ao invés de iniciar o estágio na FSJ dia 1 de abril de 2020, vi este início adiado para dia 11 de maio de 2020, sofrendo um atraso superior a um mês.

Perante este novo risco específico de exposição a um agente biológico – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2)* – houve necessidade de adaptação por parte da equipa técnica. O facto de os utentes serem potenciais portadores do vírus e os profissionais poderem ser vetores involuntários do mesmo, implicou a implementação de medidas de prevenção e proteção. Foi exigida a utilização constante de máscara cirúrgica, acompanhada ou não de viseira, durante todo o horário de serviço, tendo a FSJ procedido também à colocação de painéis protetores em todos os balcões de modo a minimizar o contacto direto profissional-utente. As bancadas deveriam ser progressivamente desinfetadas entre os diferentes atendimentos e incentivado o pagamento por multibanco, sendo colocada uma nova película protetora descartável a cada utilização. Apesar dos múltiplos postos de atendimento, foi declarado um máximo de cinco utentes no interior da FSJ devendo, os restantes, permanecer no exterior da mesma cumprindo uma distância de segurança, aguardando a sua vez.

Foi inegável o aumento exponencial da requisição de produtos relacionados com a pandemia, desde máscaras de proteção individual e viseiras, a álcool a 70 %, álcool em gel, proteções de sapatos e luvas. Produtos típicos da sazonalidade como medicamentos e produtos destinados ao tratamento de alergias e alívio de queimaduras continuaram a ser adquiridos contudo observou-se uma quebra inicial na procura de produtos destinados à

proteção solar, que já seria algo típico em meados de Junho. Assim, não tive um contacto tão alargado com outros tipos de situação.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Acesso a Formações Internas

Ainda que em período de pandemia, foi-me possibilitada a oportunidade de assistir a formações internas realizadas na FSJ.

Tive o privilégio de assistir a uma formação dirigida por uma delegada de propaganda médica responsável pelos suplementos *Bioactivo*[®]. Em meados de Junho uma higienista oral abordou com os profissionais da FSJ e estagiários a importância da saúde oral, dando algumas dicas relacionadas com o melhor modo de vender determinados produtos e sobre a sua correta utilização. Esteve, ainda, presente uma delegada de propaganda médica da *Avène*[®] que veio dar a conhecer algumas novidades da marca.

3.3.2 Aquisição de uma Maior Segurança/Confiança no Ato do Atendimento

Até ao começo deste estágio não tinha sido possível praticar, na Faculdade, do início ao fim, um atendimento ao público completo e num conceito real. A unidade curricular direcionada nesse sentido denomina-se “*Estágio Curricular*” e, deste modo, considero que o segundo semestre do quinto ano é fundamental uma vez que permite explorar essa vertente. Estagiar em Farmácia Comunitária é obrigatório para todos os estudantes do Mestrado, exigindo e permitindo que estes consolidem os seus conhecimentos e adquiram competências pessoais e profissionais absolutamente fundamentais, independentemente da área futuramente adotada pelo estudante após o término de seu percurso académico.

A confiança é trabalhada de um modo constante, construindo-se pouco a pouco através da noção de como é fazer parte de uma Farmácia. Saber onde se encontra cada produto específico, estar apto a reconhecer marcas comerciais através da prescrição por determinação comum internacional (DCI), ter contacto com os diferentes tipos de receituário e o confronto com as mais variadas situações são cruciais neste trajeto. Só entendi realmente o verdadeiro valor do farmacêutico quando observei de perto o seu papel na sociedade e na promoção para a saúde e como este é importante para os seus utentes. A proximidade, a empatia necessária e a autonomia são fatores cruciais no desenrolar da profissão.

A grande afluência da população permitiu contactos muito variados e um aperfeiçoamento de competências. Transitei de um período em que me sentia bastante insegura, constantemente receosa de cometer erros e de me alongar em demasia no atendimento, para um período em que já reconhecia utentes, escutava atentamente o que diziam, fazia o melhor para responder às suas necessidades e tentava desempenhar o meu papel da forma mais profissional possível, muito mais confiante não só em mim, mas também nos meus conhecimentos.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 COVID-19 e a Quebra do Poder Económico de Utes

A pandemia de COVID-19 fez-se acompanhar não só de um elevado número de infetados e óbitos, como também de um aumento nos níveis de desemprego. Esta situação levou a que muitas pessoas implementassem uma contenção de custos e que muitas outras vissem uma quebra evidente do seu poder económico. Para além da venda de produtos cosméticos e de bem-estar ter sido severamente afetada, as tentativas de *cross-selling* e *up-selling* também foram influenciadas negativamente. É importante realçar que a exposição de *testers* de produtos com o intuito de apelar aos sentidos do consumidor, algo que influencia a decisão do mesmo de proceder ou não à sua aquisição, deixou de ser temporariamente possível.

3.4.2 Competitividade do Mercado

Até à data, o método mais eficaz para combater o COVID-19 é através da prevenção do contágio. Com as restrições de deslocação e com o receio inculcido em grande parte da população, o tempo despendido no exterior das habitações foi substancialmente reduzido. Existiu um favorecimento das superfícies comerciais e cadeias de parafarmácias associadas a hipermercados uma vez que muitos foram os que optaram por concretizar todas as compras no mesmo espaço. Apesar de não ser possível a aquisição de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) nestes locais, existem muitos outros produtos que podem ser adquiridos, evitando uma deslocação à Farmácia. Existe ainda, por exemplo no caso da cadeia de parafarmácias *Wells* que conta com mais de duzentas lojas no país, uma associação ao cartão de hipermercado (neste caso, dos hipermercados Continente e Modelo), dispondo assim de diversas ofertas promocionais. Estes espaços têm uma oferta bastante variada que vai de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) a marcas de dermocosmética,

suplementos alimentares, produtos para a saúde “*mamã e bebê*”, audiologia, ortopedia, higiene oral e ótica. Em Coimbra, a quantidade de locais deste tipo existe numa quantidade considerável⁸. Apesar de já se verificar uma competitividade do mercado desde o aparecimento destes estabelecimentos, o impacto nas vendas durante a época de pandemia revelou um ligeiro aumento.

4| Caso Prático

A utente A, do sexo feminino e com cerca de 30 anos, dirige-se à FSJ com o intuito de adquirir algo que a ajude a dormir manifestando alguma dificuldade em descansar corretamente.

Em primeiro lugar, questionei se já teria experimentado algum produto anteriormente e se trabalhava por turnos, ao que a mesma respondeu que não. Assim, optei por rever com a utente as principais medidas de higienização do sono, uma vez que a adoção de medidas não farmacológicas poderia bastar para resolver a situação. Realcei a importância de se estabelecer um horário regular para dormir e despertar e de se concretizarem refeições mais ligeiras à noite. Frisei que deveria evitar a toma de estimulantes como o café durante a tarde e principalmente depois de jantar, a menos que absolutamente necessário. Salientei que deveria evitar sestas e que investir na prática de exercício físico era crucial, ainda que fosse apenas uma caminhada. Relembrei-a de que a cama não deveria ser utilizada como local de reflexão, lazer ou de trabalho, destinando-se apenas ao descanso e que esta não deveria utilizar aparelhos eletrónicos antes de dormir, podendo antes optar por se dedicar à leitura. O ambiente de descanso deveria ser o mais escuro possível, evitando não só luz natural que poderia iluminar o quarto ao amanhecer, como luz artificial. Um banho quente poderia também ajudá-la a sentir-se mais relaxada.

Apesar de escutar atentamente fez questão de levar algo que a pudesse auxiliar caso estas medidas não bastassem, referindo já cumprir algumas delas. Questionei se a sua dificuldade era em adormecer, manter o sono ou ambas, ao que a utente A respondeu que demorava muito tempo a adormecer e que acordava por diversas vezes. Aconselhei-a a experimentar o “*Valdispert Noite Total Cápsulas*”, um suplemento que a permitiria relaxar e reduzir o tempo necessário para adormecer, não causando qualquer tipo de habituação ou dependência (algo que parecia preocupá-la). Deveria efetuar a toma de uma cápsula cerca de meia hora antes de deitar, preferencialmente sempre à mesma hora.

Fiz questão de abordar a composição deste suplemento – melatonina, óleo essencial de Lavanda e extrato de Papoila da Califórnia. A melatonina, enquanto hormona reguladora do ciclo sono-vigília, iria reduzir o tempo necessário para adormecer (indução do sono). O óleo essencial de Lavanda fá-la-ia sentir-se mais calma e relaxada e a Papoila da Califórnia iria aliviar sintomas de *stress* mental, diminuindo os despertares noturnos e melhorando a qualidade do sono.

A utente adquiriu o suplemento recomendado e agradeceu a atenção e o tempo dispensado no atendimento.

5| Considerações Finais

Foi incontestavelmente gratificante ter tido a oportunidade de estagiar na FSJ. Para além de toda a equipa incentivar a autonomia dos estagiários e promover uma consolidação contínua de conhecimentos, foi clara uma amplificação da minha perceção daquilo que são as necessidades dos utentes e das diferentes facetas que um negócio engloba. Consegui assistir a como cada comportamento e atitude são determinantes para a fidelização do utente e como é importante priorizar o seu bem-estar. Muitos são os que vêm a farmácia como um ponto de abrigo, uma extensão familiar, onde podem encontrar profissionais sempre dispostos a ajudar, que expressam uma preocupação sincera e que realizam uma escuta ativa, estando atentos não só ao que o utente diz, mas também ao que transmite sem que tenha de fazer uso de palavras.

Considero que o facto de o MICF incluir, no último ano, um estágio em Farmácia Comunitária de carácter obrigatório faz todo o sentido, ainda que muitos não pretendam seguir essa opção profissional. As competências desenvolvidas são cruciais para qualquer que seja o trajeto a ser escolhido pelo estudante, bem como para o seu quotidiano. Existe uma exploração vincada das suas capacidades de carácter relacional e organizacional, assim como das suas aptidões num campo mais relacionado com a gestão e logística. É possibilitada, ainda, uma reflexão do modo como as aprendizagens veiculadas ao longo do percurso académico têm aplicabilidade e se tornam extremamente úteis num contexto real. Todos saímos com a prova de que é possível inserirmo-nos num ambiente diferente, fora da nossa zona de conforto, integrarmos uma equipa e sermos destacados para exercer corretamente funções que até ao momento nunca tínhamos desempenhado e que exigem um elevado grau de seriedade e sentido de responsabilidade.

6| Notas Bibliográficas


1. APEF – **Farmácia Comunitária** [Acedido a 21 junho, 2020]. Disponível em: <http://apef.pt/farmacia-comunitaria/>
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei nº 75/2016, de 8 de novembro**. Lisboa: *Diário da República*. Série I, nº214/2016, p. 3930-3944 [Acedido a 19 junho, 2020]. Disponível em: https://dre.pt/home/-/dre/75688299/details/maximized?p_auth=2wmYqC8U
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **A Farmácia Comunitária** [Acedido a 19 junho, 2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
4. PITA, J.R. – **Épocas da farmácia em Portugal e na Europa: sinopse histórica** [Acedido a 3 julho, 2020]. Disponível em: <https://eg.uc.pt/bitstream/10316/46449/1/EpocasFarmacia.pdf>
5. KAIZEN™ INSTITUTE – **O que é KAIZEN™** [Acedido a 18 julho, 2020]. Disponível em: https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen.html#definition_kaizen
6. INFARMED – **Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho** [Acedido a 15 julho, 2020]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a
7. CEDIME – **Plano Contingência COVID-19: Farmácia** [Acedido a 21 julho, 2020]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/plano_de_contingencia_da_farmacia_para_o_covid_19_5774390585e60fd3b28fbc.pdf
8. INFARMED – **Lista de locais de venda de MNSRM** [Acedido a 20 julho, 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/locais-de-venda-mnsrm/lista-de-locais-de-venda-mnsrm>

7| Anexos

Anexo I. Esquema representativo dos princípios fundamentais da Filosofia KAIZEN™.



Anexo II. Ficha de Preparação do Manipulado: Solução Antissética Base Alcoólica A.

FARMÁCIA S. JOSÉ

Farmácia São José

Ficha de Preparação do Manipulado
Solução Antissética Base Alcoólica-SABA

Cliente: _____
 Forma Farmacêutica: SOLUÇÃO
 Data de Preparação: 05/03/2020 Prazo Validade : 30/06/2020
 Nº Lote : 2.III.20 Registo Copiador : 2.097
 Condições de Conservação : _____
 Posologia:
 Qtd. Total Medicamento : 1 X 1.000,00 ml
 Director Técnico : Dr. Paulo Monteiro
 Operador : Dra. Carla Sousa
 Médico: _____

Honorários:	5,05 €	Valor Net :	55,50 €
Factor Multiplicativo:	7,50	Valor IVA :	3,33 €
		Valor Total:	58,83 €

Valor PVP	
58,83 €	

Matérias Primas	Usar	Nº Lote	Origem	Qtd. Usada	Unid	Preço Aq. s/ IVA	Factor Multiplic.	Preço Mat.prima
Água Purificada		0010322	Maialab	110,50	g	0,01 €	1,60	1,77 €
Glicerina (Glicerol)		1977	Laboratórios GS	14,50	ml	0,02 €	1,90	0,55 €
Subtotal								2,32 €

Produto	Cod de Iva	% Iva	P.V.P	Preço
etanol 96*	NOR	23,00	3,00 €	2,44 €
Peróxido de hidrogénio	NOR	23,00	1,00 €	0,81 €

Preparação

Consultar as fichas de dados de segurança dos constituintes.

Verificar o estado de limpeza da bancada e do material.

Medir o etanol 96° para proveta.

Adicionar lentamente o peróxido de hidrogénio 3% e a glicerina pura.

Homogeneizar com agitação suave;

Completar o volume com água purificada e agitar suavemente.

Proceder ao controlo de qualidade.

Acondicionar nas embalagens finais e rotular.

Aparelhagem

Proveta

Alcoómetro

Vareta de vidro

/ /
 (Data)

 (Assinatura)

Anexo III. Ficha de Preparação do Manipulado: Pomada de Enxofre Precipitado a 8 %.

FARMÁCIA S. JOSÉ

Farmácia São José

Ficha de Preparação do Manipulado

Pomada de Enxofre Precipitado a 8%

Cliente: [REDACTED]

Forma Farmacêutica: POMADA

Data de Preparação: 10/07/2020 Prazo Validade: 06/01/2021

Nº Lote: 8.VII.20 Registo Copiador: 2.173

Condições de Conservação: Em recipiente bem fechado e à temperatura ambiente.

Posologia:

Qtd. Total Medicamento: 1 X 300,00 g

Director Técnico: Dr. Paulo Monteiro

Operador: Dra. Marta Abreu

Médico: [REDACTED]

Honorários:	5,05 €	Valor Net:	46,83 €	Valor PVP 49,64 €
Factor Multiplicativo:	5,00	Valor IVA:	2,81 €	
		Valor Total:	49,64 €	

Matérias Primas	Usar	Nº Lote	Origem	Qtd. Usada	Unid	Preço Aq. s/ IVA	Factor Multiplic.	Preço Mat.prima
Vaselina Branca		190941-P-	Acofarma	276,00	g	0,01 €	1,60	4,42 €
Enxofre Precipitado		181035-P-	Acofarma	24,00	g	0,01 €	1,90	0,46 €
Subtotal								4,88 €

Preparação

Verificar estado de limpeza e conservação do material e laboratório.

Pesar e pulverizar o enxofre precipitado.

Transferir para o recipiente unguator e adicionar a vaselina até perfazer a quantidade necessária.

Misturar no unguator até obter uma mistura homogénea.

Fechar e rotular a embalagem.

Limpar e arrumar o material e laboratório.

Aparelhagem

Balança electrónica

Unguator B

Embalagem	Tipo	Nº Lote	Fornecedor	Capac	Qtd	Preço	Fact. Mult.	Valor Net
Unguator 300/390	EMBAL		Plural	300/390	1,00	4,91 €	1,20	5,89 €
Subtot								5,89 €

Ensaio	Especificação	Conforme	Utilizador	Assinatura
Cor	Amarelo	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	[REDACTED]
Odor	Característico do enxofre	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	[REDACTED]
Aspecto	Homogéneo	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	[REDACTED]
Quantidade	300 g +/- 5%	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	[REDACTED]

60/2020
(Data)

[REDACTED]
(Assinatura)

Parte III – Monografia

“Lithium as a Mood Stabilizer in Bipolar Disorder”

Trabalho com orientação científica de:

Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna

Abstract

Bipolar Disorder (BD) is among the ten most disabling conditions in the world. The increased mortality and the suicide rate in BD reflect the emergent need of improving the existent pharmacological and non-pharmacological approaches and to identify new therapeutic targets.

Despite its narrow therapeutic range, lithium carbonate is frequently used as a mood stabilizer based on the substantial clinical evidence regarding its efficacy as maintenance treatment of BD, preventive effect in mood disorders and its unique role in suicide prevention. Currently the exact mechanisms of action underlying the therapeutic effect of lithium as mood stabilizer remain unclear; however, multiple studies suggested the inhibition of glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) and the inhibition of inositol monophosphatase enzyme (IMPase).

In this context, the present work reviews the current pharmacological options and some different lines of therapy in acute mania, bipolar depression and long-term treatment of BD. Specifically, the mechanisms of action of lithium that are making it the first-line treatment of BD will be herein focused in parallel with lithium's pharmacological and pharmacokinetic characteristics, therapeutic and adverse effects, clinical limitations and medical applications.

Keywords: Bipolar Disorder; Glycogen Synthase Kinase 3 beta; Lithium; Inositol; Suicide; Wnt Proteins; Protein Kinase C.

Resumo

A perturbação bipolar está entre as dez doenças consideradas mais debilitantes a nível mundial. O aumento da mortalidade aliado à elevada taxa de suicídio na perturbação bipolar suporta a necessidade emergente de desenvolver novas abordagens farmacológicas e não-farmacológicas e novos alvos terapêuticos para o tratamento desta patologia.

Apesar da estreita margem terapêutica do lítio, a sua utilização como estabilizador de humor é cada vez mais frequente devido às evidências clínicas que demonstram a sua eficácia no tratamento de manutenção em indivíduos com perturbação bipolar, o seu efeito preventivo em perturbações afetivas e a sua função ímpar na prevenção do suicídio. Atualmente, os mecanismos de ação que conferem ao lítio a sua capacidade enquanto estabilizador de humor permanecem incertos; contudo, múltiplos estudos sugerem a inibição da glicogénio sintase quinase 3 e a inibição da enzima inositol monofosfato.

Neste sentido, o presente trabalho tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica das atuais opções farmacológicas prescritas e algumas das diferentes linhas terapêuticas em contextos de mania aguda, depressão bipolar e tratamento de manutenção da perturbação bipolar. Os mecanismos de ação que permitem que o lítio seja utilizado como primeira linha terapêutica em inúmeros doentes irão ser especificados, paralelamente com as características farmacológicas e farmacocinéticas do lítio, a sua terapêutica, efeitos adversos, limitações clínicas e indicações terapêuticas.

Palavras-chave: Perturbação Bipolar; Glicogénio Sintase Quinase 3 beta; Lítio; Inositol; Suicídio; Proteínas Wnt; Proteína Quinase C.

| List of Abbreviations

AA - Arachidonic Acid

APC - Adenomatous Polyposis Coli

AQP2 - Aquaporin-2

ATP - Adenosine Triphosphate

BD - Bipolar Disorder

BDNF - Brain-derived Neurotrophic Factor

cAMP - Cyclic Adenosine Monophosphate

CD - Cyclothymic Disorder

CK-I - Casein Kinase I

CNS - Central Nervous System

CYP - Cytochrome P450

DAG - Diacylglycerol

DSM-5 - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition

Dvl - Dishevelled

ECT - Electroconvulsive therapy

ER - Endoplasmic Reticulum

FDA - Food and Drug Administration

FZD - Frizzled

GSK-3 - Glycogen Synthase Kinase 3

ICD-10 - International Classification of Diseases 10th revision

ICD-11 - International Classification of Diseases 11th revision

IMPase - Inositol Monophosphatase

IP₁ - Inositol Monophosphate

IP₂ - Inositol Bisphosphate

IP₃ - Inositol Trisphosphate

LEF - Lymphoid Enhancer Factor

LRP5/6 - Lipoprotein Receptor-related Proteins 5 and 6

MRI - Magnetic Resonance Imaging

NIMH - National Institute of Mental Health

OS - Oxygen Species

PI - Phosphatidylinositol

PI3K - Phosphatidylinositol-3-kinase

PIP - Phosphatidylinositol Monophosphate

PIP₂ - Phosphatidylinositol Bisphosphate

PKA - Protein Kinase A

PKC - Protein Kinase C

PLA2 - Phospholipase A2

PLC - Phospholipase C

RC - Rapid Cycling

RCTs - Randomized Controlled Trials

ROS - Reactive Oxygen Species

SSRIs - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

TCF - T cell factor

Trk β - Tropomyosin receptor kinase β

TSH - Thyroid Stimulating Hormone

WHO - World Health Organization

Wnt - Wingless-Int

I | Introduction

According to the World Health Organization (WHO), “*mental disorders*” concept includes several conditions such as dementia, depression, schizophrenia, development disorders and bipolar disorder (BD)¹. All of them have a significant impact in the quality of life of the patients and their family, as well as in the socio-economic system. Currently, BD affects more than 1 % of the world population² and it is among the ten most disabling conditions worldwide³.

Eber’s papyrus, one of the oldest (1550 BC) and most popular Egyptian compilations of medical texts, contains references about depression and bipolarity; however, both were described as heart diseases rather than mental disorders⁴. Their association as forms of spiritual possession was common due to the strong belief in the divine origin of illnesses⁵. Emil Kraepelin (1856 - 1926) was the responsible for the dichotomy of endogenous psychoses, establishing the separation between manic-depressive illness and dementia *praecox*. Later, the last concept was reformulated, becoming known as schizophrenia⁶. Karl Leonhard (1902 - 1988), in 1957, proposed the replacement of the term “*manic-depression*” for “*bipolar disorder*”⁷.

Innumerable research around BD points towards a heritability of 89 % to 93 %⁸. Patients commonly have a family history of mood and/or psychotic illness that can constitute a clinical predictor of developing BD in a patient suffering from depressive episodes. Epidemiological and genetic studies with relatives, twins and adopted family members suggest a predisposition depending on genetic factors⁹. Indeed, some investigations estimate that first-degree relatives of an individual with BD have 5 to 10 more chances to develop the illness¹⁰. Over the years, several studies have been carried on to identify relevant genes involved in BD¹¹. Early adverse experiences and environmental factors such as negative and stressful life events, namely childhood sexual abuse, may also be involved in the predisposition to develop some psychiatric conditions often triggering early episodes of BD, reflecting the influence of psychosocial environment to the development of BD¹¹.

Scientific community focusing on BD pay particular attention to amygdala, hippocampus, and thalamus based on their functional roles in the brain. The amygdala is related to memorization and learning skills and to behavior emotions; the hippocampus is associated with memorization and contextual learning ability; while the thalamus plays a role on processing sensory information and integration of forebrain stimulus. In fact, Magnetic

Resonance Imaging (MRI) studies of brain BD patients evidence severe abnormalities in the aforementioned limbic structures¹².

According to the National Institute of Mental Health (NIMH), BD diagnosis is usually established during late adolescence or early adulthood. The onset age seems to be around 21 years old^{11, 13} but, exceptionally, the illness can start in early childhood¹⁴. Late-onset is less frequent and potentially precipitated by some organic brain diseases¹¹. Even if BD symptoms ameliorate over the time, the disorder frequently requires chronic treatment under medical supervision¹⁴.

Statistically, BD is associated to an increased mortality when compared to the general population¹⁵. Patients suffering from BD show a predisposition to develop several problematic conditions such as obesity, *Diabetes Mellitus*, hyperlipidemia and hypertension, directly related to an enhanced cardiovascular risk and mortality¹⁶. The higher mortality rate is not only related to medical conditions, but also with comorbid substance misuse¹¹. Additionally, 43 % of BD patients report suicidal ideation¹⁷ and the risk of suicide appear to be, at least, 15 times higher than in the general population¹⁶.

Currently, psychiatric conditions affect around 450 million people worldwide. A world health report from WHO estimates that “*one in four people will be affected by mental or neurological disorder at some point in their lives*”¹⁸. Fortunately, the knowledge and the acceptance of mental illness (and more specifically, BD) have largely improved. Today, society is much more aware of psychiatric disorders and mental health has been gradually seen as a priority.

2| Bipolar Disorder

2.1 Characterization and Categorization

Since there are no approved biomarkers for the diagnosis of BD, the current practice makes use of both International Classification of Diseases 11th revision (ICD-11) and Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM-5). Several professionals are still using the International Classification of Diseases 10th revision (ICD-10) once the ICD-11 is an ongoing work. Indeed, ICD-11 is already available in order to prepare translations and allow health professionals' training but it becomes effective only on January 2022¹⁹.

In ICD-11, BD is approached in “*mental, behavioral or neurodevelopmental disorders – mood disorders – bipolar or related disorders*”²⁰. This major affective chronic neuropsychiatric disease is characterized by episodes of mania or hypomania, which are states of elevated mood, euthymia or normal mood states, and alternated or intertwined episodes of depression²¹ (Figure 1).

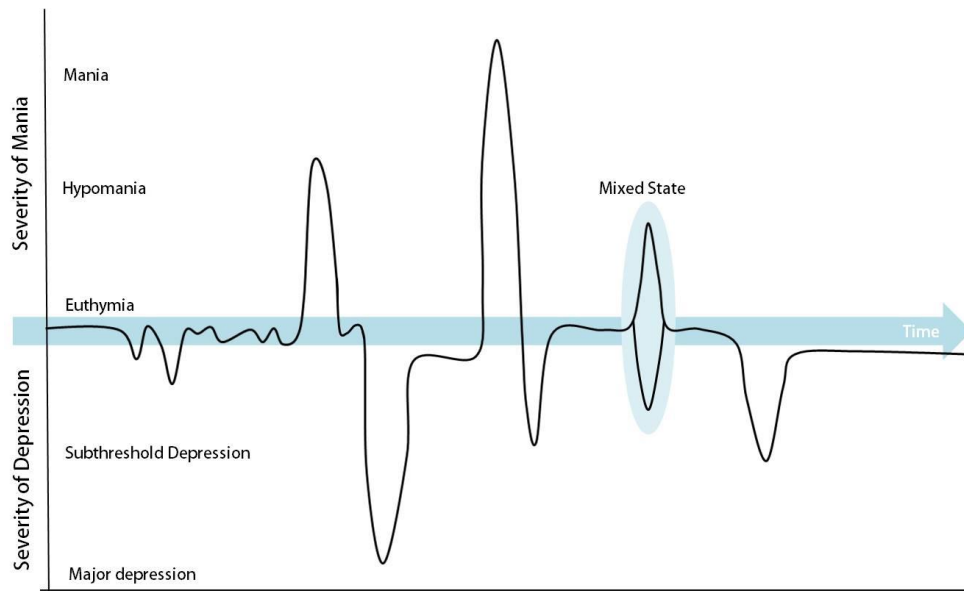


Figure 1. Life chart showing possible clinical manifestations of BD over time²¹. BD, Bipolar Disorder.

Often preceded by a depressive episode, the first manic episode usually occurs few years later¹¹. Manic episodes are characterized by an increased activity. DSM-5 criteria establish that, at least, three of following symptoms must be present: higher self-esteem, reduced sleep needs, talkative posture most times accompanied by a rapid speech, flight of ideas, distractibility, increased activity/agitation and impulsive and/or reckless behaviors that can be expressed, for example, as sexual disinhibition²².

In some cases, psychiatric features such as grandiose delusions and/or hallucinations can also accompany the aforementioned symptoms. In order to establish this diagnosis, the ICD-11 states that the episode should last for, at least, one week, disrupting the ordinary activities²⁰. The DSM-5 criteria are similar, referring that symptoms must be present most part of the day²².

Symptomatology of hypomanic episodes is similar to that of manic stages, however with less extent due to the absent of functional impairment²⁰, not requiring internment. Additionally, no psychotic symptoms are involved¹¹. DSM-5 criteria are similar and require, at least, four days with increased energy and activity²².

On the other hand, depressive episodes comprise a regular depressed mood for, at least, two weeks. A reduced interest in activities is often observed, attended by symptoms like fatigue, sleep changes, appetite alterations, psychomotor agitation or retardation, concentration difficulties, feelings of hopelessness, worthlessness, guilt and suicidal thoughts²⁰. An initial episode of major depression is present in most patients with BD¹¹. Although mania and hypomania are the defining characteristics of BD, depressive symptoms are more common throughout disease evolution²³.

Defined as a fast alternation or a mixture between prominent manic and depressive symptoms, Mixed State is present almost every day, at least during two weeks²⁴. Patients may have manic episodes followed by a few hours of intense depression or may be overactive, appearing manic symptoms but, at the same time, experiencing profoundly depressive thoughts²⁰.

Opposing to ICD-10, DSM-5 criteria subdivides BD into type I and type II²² so as ICD-II criteria, while ICD-10 criteria requires, at least, two episodes of mood disturbance with, at least, one mania, hypomania or mixed episodes, to establish a general diagnosis of BD. Accordingly, type I BD is demarcated by one or more manic episodes²⁰. This episodic mood disorder can be defined by the presence of mixed episodes where manic episodes intersperse with depressive episodes²². Considering DSM-5, the presence of a single episode of mania is enough to meet the criteria for type I BD^{8,22}. DSM-5 criteria define type II BD by the manifestation of one or more depressive episodes plus, at least, a hypomanic episode. Manic episodes or mixed episodes are absent²⁴.

In BD, the term “*Rapid Cycling*” (RC) is usually used to describe a frequent recurrence of mood disturbance; the referred recurrent episodes may be manic, hypomanic, depressive or mixed^{11,22}. By convention, four or more episodes must occur per year, separated by a period of partial or total remission of, at least, two months or a change to an episode of opposite polarity. Both manic and hypomanic episodes belong to the same polarity^{11,22}. Research supports that type II BD occurrence is more frequent in women, often concomitant with a hypothyroidism condition. It is also known treatments using antidepressant drugs can be in the origin of some RC cases^{11,25}.

2.2 Treatment

During the decade of 1950, the term “mood stabilizer” was used to refer the combination of barbiturate and amphetamine, utilized in the treatment of patients with neurotic instability⁵. Nowadays, a mood stabilizer designates a psychiatric drug prescribed in mood disorders, including BD. As BD is characterized by sustained and intense mood shifts, requires an effective therapy for both maniac and depressive episodes and the mood-stabilizer drugs must ideally interrupt and prevent phase switches and decrease the onset of any mood events²⁶. Nevertheless, the mechanisms behind the effects of mood stabilizing drugs remain unclear²⁷.

Currently, several drugs are grouped mood stabilizers, include lithium carbonate, some anticonvulsants such as valproate, lamotrigine and carbamazepine, and a few antipsychotics, namely haloperidol, chlorpromazine, aripiprazole, olanzapine and quetiapine¹¹. Lithium is the oldest one used in the management of BD¹¹.

Table 1. Synopsis of FDA-approved and non FDA-approved medical prescript drugs in BD, some of their side effects and target doses in patients^{8,28}. BD, Bipolar Disorder; FDA, Food and Drug Administration.

DRUG	MEDICAL PRESCRIPTION IN BD	MAJOR SIDE EFFECTS	TARGET DOSES
Lithium	<ul style="list-style-type: none"> Some Depressive Episodes Manic Episodes (FDA Approved) Maintenance Treatment (FDA Approved) 	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal alterations (Nausea, Diarrhea) Polydipsia Polyuria Tremor 	<ul style="list-style-type: none"> 0.6 – 1.0 mmol/L Plasma
Valproate	<ul style="list-style-type: none"> Manic Episodes (FDA Approved) Maintenance Treatment 	<ul style="list-style-type: none"> Alopecia Gastrointestinal alterations Migraine Obesity Tremor 	<ul style="list-style-type: none"> 50 – 100 µg/L Plasma
Carbamazepine	<ul style="list-style-type: none"> Manic Episodes (FDA Approved) Maintenance Treatment Mixed States (FDA Approved) 	<ul style="list-style-type: none"> Dizziness Gastrointestinal alterations Pruritus Sedation 	<ul style="list-style-type: none"> 4 – 12 mg/L Plasma
Lamotrigine	<ul style="list-style-type: none"> Depressive Episodes Maintenance Treatment (FDA Approved) 	<ul style="list-style-type: none"> Dizziness Gastrointestinal alterations Rash 	<ul style="list-style-type: none"> 200 mg/day
Antipsychotics	<ul style="list-style-type: none"> Depressive Episodes (FDA Approved: Quetiapine) Manic Episodes (FDA Approved: Aripiprazole, Olanzapine, Quetiapine and Risperidone) Mixed States (FDA Approved: Olanzapine and Risperidone) Maintenance Treatment (FDA Approved: Olanzapine) 	<ul style="list-style-type: none"> Extrapyramidal symptoms (Less in Atypical Antipsychotics) Weight gain Sedation (Absent in Aripiprazole) 	<ul style="list-style-type: none"> Aripiprazole 15 – 45 mg/day Risperidone 4 – 8 mg/day Olanzapine 10 – 30 mg/day Quetiapine 300 – 800 mg/day Haloperidol 5 – 15 mg/day Chlorpromazine 200 mg/day

2.2.1 Acute-phase treatment of BD

2.2.1.1 Manic and Hypomanic Episodes

Randomized controlled trials (RCTs) demonstrated that typical antipsychotic drugs, such as haloperidol and chlorpromazine are efficient in manic episodes treatment²³. However, second-generation mood stabilizers (also known as atypical antipsychotic drugs)

are currently preferable due to their better tolerability profile, characterized by less extrapyramidal side effects²³. The use of atypical antipsychotic drugs such as quetiapine, aripiprazole, olanzapine and risperidone is supported by placebo-controlled trials¹¹. Smith and colleagues included 3089 adult participants with BD with an acute manic episode or a mixed episode, from thirteen RCTs. The included studies reported a higher reduction in mania symptoms than with placebo – 79 % more with aripiprazole, 77 % with risperidone and 67 % with olanzapine²⁹.

Guidelines suggest that lithium should be the first choice for acute mania except in some specific clinical situations namely mixed states where it is exhibited a poor response. Despite lithium effectiveness, it requires a gradually introduction and some concerns over its side-effect profile and its relatively slower onset of action took place. Valproate and atypical antipsychotic drugs have comparable efficacy as first-line monotherapy in BD but the use of the former is increasing due to its earlier onset of action and better tolerability, which allow a rapid dose escalation³⁰.

For instance, carbamazepine constitutes another viable clinical option that requires a progressively introduction¹¹ and major attention when co-administered with other drugs because it induces metabolizing enzymes, namely the Cytochrome P450 (CYP) 3A4 isoform. If the patient concomitantly takes other drugs metabolized by CYP3A4, their therapeutic effects might suffer a reduction which results in lower plasma levels and risk of sub-therapeutic effects.

Benzodiazepines do not demonstrate any anti-manic activity; nevertheless, they are useful adjuncts in the treatment attending to their capacity to restore sleep and diminish over-activity faster^{11,23}.

It is noteworthy that acute mania management requires a combination of an antipsychotic drug with lithium or valproate, improving the treatment effectiveness³⁰, even though increased side-effects are registered³⁰.

In type II BD, quetiapine is reported as the most adequate drug for first-line therapy³⁰.

2.2.1.2 Bipolar Depression Episodes

Since depressive episodes in BD and depressive disorders may have similar presentations, no difference was reported for years in their treatment^{4,19}.

The use of lithium may have a preventive role in BD but its effectiveness in bipolar depression is restricted and poorly supported¹¹. Over time, quetiapine has shown a higher effectiveness and it is nowadays considered a first-line therapy for bipolar depression, as well as lamotrigine^{11,30}.

In a few situations, antidepressant drugs are still an option in BD. However, attending to concerns related to the potential for bipolar depression turns into mania, professionals take particular caution when prescribing these types of psychotropics. When required, the choice usually relapses on selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) based on their lower potential to trigger the bipolar depression switch to mania, contrarily to the tricyclic antidepressants^{11,23}.

2.2.2 Maintenance Treatment of BD

Long-term treatment of BD might involve lithium, valproate, lamotrigine or carbamazepine. The use of antipsychotic drugs is also valid, either as an adjunct to mood stabilizers or as stand-alone treatment¹¹.

The administration of lithium and valproate in cases of maintenance treatment is supported by the best empirical evidence³¹. However, some substantial evidence demonstrate a relatively poorer response to lithium as maintenance treatment in mixed affective states, rapid-cycling disorders or chronic depression, drug misuse, alcohol and mood-incongruent psychotic features; valproate may be more effective in these cases¹¹. Some trials show that patients taking valproate experienced more alopecia, tremor and weight gain¹¹. Nevertheless, further investigation should be performed about valproate's use in this field.

3| Lithium

Lithium is an alkaline metal discovered in 1817 by Johan August Arfvedson. This Periodic Table element belongs to the “*Group 1*” – same group as sodium and potassium³² – and represents the lightest of all the metals³³. Lithium is a monovalent cation³³ that can be naturally found in sources such as cereals, grains, tomatoes, potatoes, cabbage and drinking water^{34,35}.

Lithium preventive effect in mood disorders was firstly demonstrated in 1970³⁶. Lithium carbonate is frequently used as a mood stabilizer, representing the first medication

proved to be effective in BD treatment, being ascribed as its “*gold standard treatment*”³⁷⁻³⁹ due to the substantial evidence of its efficacy in the maintenance treatment of patients with BD. However, it exhibits a poor response in mixed affective states, rapid-cycling disorders or chronic depression, substance abuse and mood-incongruent psychotic features¹¹. Lithium has an important role in suicide prevention, which is extremely useful since BD has been associated with a higher suicidal risk. Lithium administration in patients with recurrent mood disorders significantly reduces the mortality from suicide⁴⁰.

The Greek physician Seranus Ephesios described the calming effects of lithium salts centuries ago. The introduction of physical lithium treatments in Psychiatry started in 1949, when John Cade began treating his patients of the veterans’ hospital – Bundoora Repatriation Hospital – with lithium carbonate and lithium citrate. Some patients’ response was remarkable³⁶. During the 1950s, lithium itself and its therapeutic potential in BD were big objects of study. From 1961 to 1967, lithium was approved for BD treatment in France, United Kingdom and Germany¹⁷. In 1970 the Food and Drug Administration (FDA) also approved its use in acute mania and, in 1974, as prevention tool for recurrent mania⁴¹.

3.1 Pharmacokinetics

After oral administration, lithium suffers a rapid and complete absorption from the upper gastrointestinal tract⁴¹. The peak concentration occurs approximately between 1 h - 2 h after administration⁴² and the bioavailability is approximately 100 %⁴³. Initially, lithium distribution occurs in extracellular fluids and, in five to ten days, there is an equilibration into intracellular compartments⁴⁴. The bound of lithium ion to plasma proteins seems to be non-existent or very low⁴².

Lithium is more susceptible to be accumulated in muscle, liver, bone, and thyroid tissues and, at higher levels, in the brain and kidney⁴³. This last one is responsible for the excretion of the majority of lithium as free ion, through the urine⁴². Approximately 80 % is filtered by the glomerulus and partially reabsorbed – more than 50 % at the proximal tube and the other part through the ascending limb of loop of Henle and collecting duct^{42,44}. Since there is a competitive reabsorption between lithium and sodium, deficits in sodium levels might increase plasma lithium levels⁴⁵. Under normal conditions, lithium’s elimination plasma half-life time ranges from 16 h to 30 h^{42,45}.

Lithium has a narrow therapeutic window which implies a close monitoring of its serum concentrations along the treatment. The accepted therapeutic range is 0.6 mmol/L -

1.2 mmol/L⁴⁶. Importantly, patients with acute mania must have a minimal serum concentration of 0.8 mmol/L, while maintenance treatment patients can present values between 0.6 mmol/L and 0.8 mmol/L. Patient outcomes (such as clinical stability in complex cases) are the ultimate factors that can lead to a change in these ranges. Even knowing that 1.2 mmol/L is the maximal tolerable serum concentration for lithium, acute mania patients can exceptionally attain up to 1.5 mmol/L⁴⁷.

Lithium is usually daily administered, preferably a single dose at night. However, division of the daily dose into a twice-day administration is suggested for patients that experience gastric irritation¹¹.

3.2 Unwanted Effects and Contraindications

As so many drugs, lithium has certain associated side effects⁴⁸.

At the gastrointestinal level, diarrhea and nausea are relatively common and were documented since the very initial lithium's use⁴⁸. In order to solve the nausea essentially related to peak levels, patients are advised to opt initially for a multiple daily dose regimen and take the medication after meals⁴⁸. Higher rates of diarrhea were observed in lithium-treated patients with serum levels > 0.8 mEq/L⁴⁸.

Excessive thirst – polydipsia – and excessive urination – polyuria – are two of the most common lithium effects, reaching more than 70 % of long-term patients⁴⁸. Polyuria is caused by a mechanism where lithium interferes with antidiuretic hormone-stimulatory effect on adenylate cyclase, in the distal renal tubule. This impairment leads to a reduced production of cyclic adenosine monophosphate (cAMP), a second messenger responsible for the activation of protein kinase A (PKA) – the initiator of an intracellular phosphorylation cascade. The phosphorylation of intracellular aquaporin-2 (AQP2) storage vesicles is triggered, which makes them move and allows its insertion into the apical membrane of collecting tubules. AQP2 is a water channel which means it allows water diffusion; low levels of these transport leads to a reduction of water permeability⁴⁹. Kidney's ability to concentrate the urine, preserving water is blocked, which leads to the production of excessively diluted urine⁵⁰. The decrease in tubular concentrating ability can cause a nephrogenic *Diabetes Insipidus*. Over several years of treatment, it is possible that the tubular function gets worse or irreversibly affected¹¹.

Another common side effect is tremor. Usually starts on patient's hands, generally in a symmetrical pattern⁴⁸. It is considered a dose-dependent effect that could possibly be treated by administration of high doses of vitamin B6, low doses of propranolol or lithium's dose reduction⁵¹. It is among the prevalent effects, so as the weight gain which mechanism remains unclear⁴⁸.

Some dermatological effects have been described and might be related to lithium levels. Among them are new cases and exacerbation of psoriasis and acne. A dose reduction is the first strategy for lithium-associated acne; however, cases of moderate to severe psoriasis can constitute a contraindication to this drug. It might be necessary a switch from lithium to a different mood stabilizer⁴⁸.

As previously stated, lithium has a narrow therapeutic range, meaning that the toxic and the therapeutic levels are dangerously close. Lithium intoxication is always an undesirable outcome; however, some data suggest the mortality rate doesn't reach 1 %⁵².

Long-term treatment effects on thyroid gland and parathyroid glands were already proved. Research shows a significant connotation between long-term lithium treatment and higher thyroid volume, more recurrent goiter and nodular goiter and increase of thyroid stimulating hormone (TSH). Hypothyroidism is observed in more than 20 % of women patients¹¹. In some occasions, lithium may also lead to hyperparathyroidism and consequent hypercalcemia⁵¹.

The adherence to mood-stabilizing medication depends on individual's behavior and it usually changes over time, occasionally due to the experienced unwanted effects³³.

Patients who have had or have acute kidney failure, acute myocardial infarction or certain rare disorders of heart rhythm should not take lithium as well as those that suffer from psoriasis⁵¹.

Usually, women who are considering pregnancy or are already pregnant are advised to discontinue and stop treatment due to the risk of congenital disabilities, associated with fetus' cardiac abnormalities, particularly Ebstein's anomaly¹¹.

3.3 Mechanism of action

Understanding BD etiopathogenesis and the mechanisms of action of mood stabilizers has been a long and arduous process. Currently the exact mechanism that provides lithium its mood stabilization capacity stills unclear.

Multidisciplinary and complementary theories have been postulated, highlighting among other hypothesis, the role that lithium displays on uric acid. This is a purine metabolite involved in the regulation of brain activities, namely memory, cognition and mood, in the basal ganglia of brain and limbic regions that may also be implicated in the pathophysiology of several mental disorders. However, at clinically relevant doses, the inhibition of both glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) and inositol monophosphatase enzyme (IMPase) appear as the most relevant theories that support lithium pharmacological effects (Figure 2)⁵³. It is believed that the combination of these two theories explain the clinical success of lithium⁵⁴.

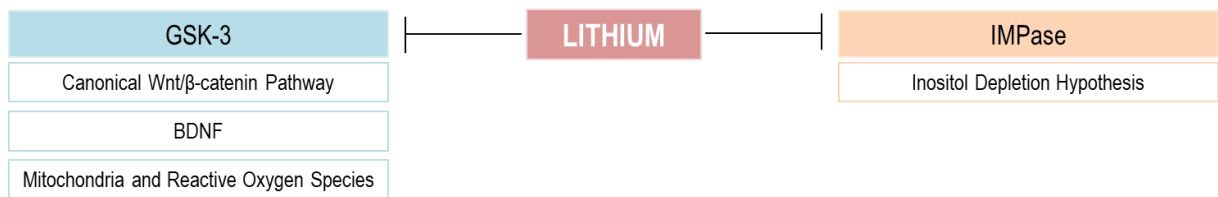


Figure 2. Scheme of lithium inhibition on GSK-3 and IMPase. BDNF, Brain-derived Neurotrophic Factor; GSK-3, Glycogen Synthase Kinase 3; IMPase, Inositol Monophosphatase Enzyme; Wnt, Wingless-Int.

3.3.1 GSK-3 Inhibition

Lithium neuroprotective mechanisms in BD have been subject of intensive research⁵⁵. Several studies are focusing on the relationship of GSK-3 inhibition with increment of synaptic plasticity and cell survival as a consequence of lithium administration²⁶.

The enzyme GSK-3 is a constitutively active serine/threonine synthase kinase with two different isoforms: α and β ⁵⁶. The β isoform, highly studied and expressed in the central nervous system (CNS), is a pleiotropic enzyme capable of recognize multiple substrates⁵⁷. The vast majority of substrates need priming by other kinase before GSK-3's action so then the substrate can be then targeted and phosphorylated⁵⁶. Another key characteristic is GSK-3 auto-inhibitory phosphorylation⁵⁸. A tyrosine auto-phosphorylation promotes GSK-3 activity in opposition to the phosphorylation at the N-terminal serine residue⁵⁶.

There is an association between abnormal activation of GSK-3 and several neurological and psychiatric disorders. GSK-3 relevance begins with its ability to regulate neuronal differentiation and cell cycle, as well as synaptic transmission and ions channels, neuron deterioration, neuron cell survival and cognitive function⁵⁹.

GSK-3 phosphorylates cytoskeletal proteins, with consequent impact on neuronal plasticity, regulating the activity of several microtubule-associated proteins that stabilize the microtubules and probably control the mitotic spindle reorganization during cell division. GSK-3 also has the capacity to influence major cellular compartments of neurons such as synapses, dendrites, axons and spines⁶⁰.

GSK-3 substrates are recognized and phosphorylated at serine/threonine residues⁵⁸. More than forty proteins are GSK-3 β substrates and they can be arranged into three essential groups: structural proteins, transcription factors and metabolic/signaling proteins⁵⁷. In general, kinases depend on metallic ions such as magnesium ion (Mg^{2+}) to phosphorylate the substrates. Due to its very similar physicochemical properties and similar ionic radii, lithium binds to the magnesium-sensitive site of GSK-3, leading to direct inhibition of GSK-3 itself and its physiological functions⁶¹. Indirectly, lithium enhances the phosphorylation of GSK-3 at N-terminal serine residues, compromising its activity, through a mechanism mediated by the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt pathway⁵⁶.

3.3.1.1 GSK-3 and the canonical Wnt-Int (Wnt)/ β -catenin pathway

Wnt family is constituted by cysteine-rich glycoproteins with a low-rate secretory signaling capacity that provides short-range and long-range communication between cells, allowing the coordination of different processes in embryonic development and adult cell homeostasis⁶². The relevance of the Wnt signaling on the pathophysiology of some mental illnesses is supported by several investigations^{63,64}. On the other hand, β -catenin works, essentially, as a transcription factor⁵⁸ and belongs to a complex responsible for the cell-cell adherent junctions, indispensable for the creation and maintenance of barriers and epithelial cell layers and regulation of cell growth. A defective β -catenin signaling can lead to reduced stress management and depression⁶⁵.

The canonical Wnt/ β -catenin pathway (Figure 3) is considered essential for human development and it is implicated in carcinogenesis. A disturb may lead to major problems such as several types of cancer⁶⁶.

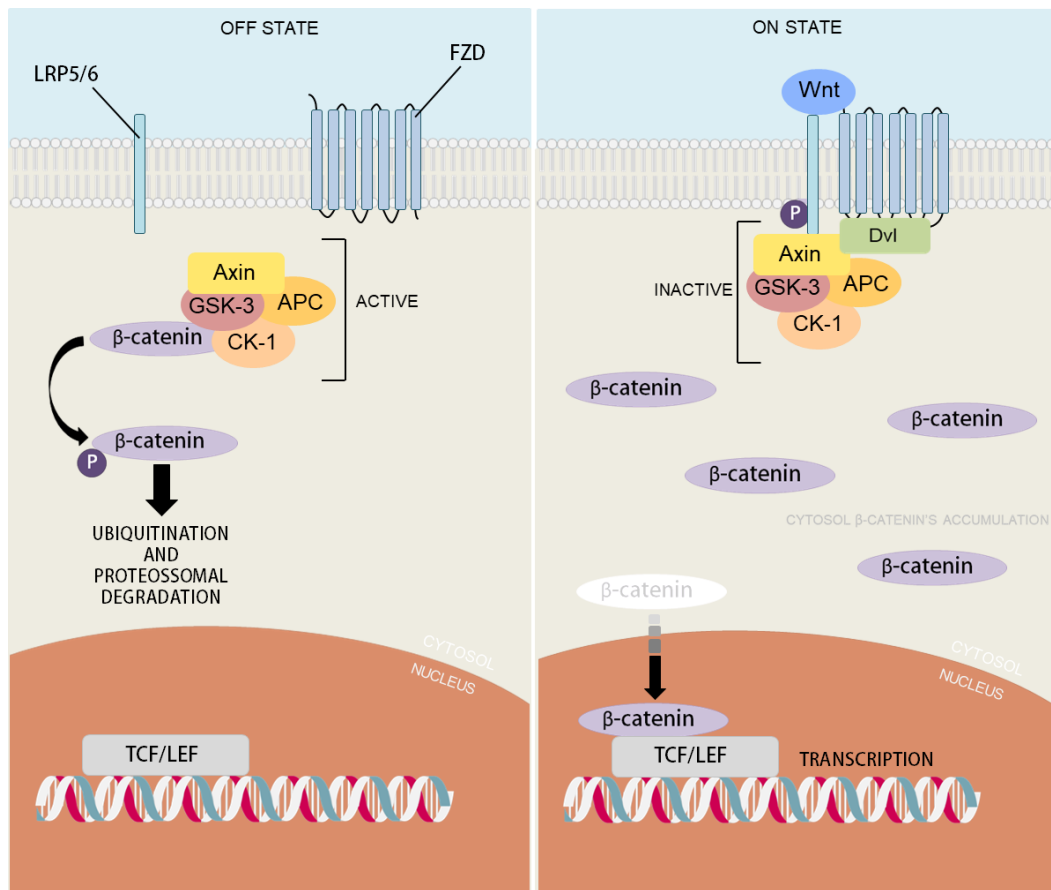


Figure 3. Illustration of the canonical Wnt/β-catenin pathway. Left, in the absence of Wnt ligand – off state – the degradation complex composed for Axin, APC, GSK-3 and CK-1 is active, incorporating the β-catenin that suffers ubiquitination and proteossomal degradation. Right, in the presence of Wnt ligand – on state – the degradation complex is recruited to the membrane where Axin bonds to LRP5/6 and to Dvl, inactivating the complex. The β-catenin accumulates in the cytosol and is translocated to the nucleus where it complexes with the TCF/LEF family, enhancing transcription. APC, Adenomatous Polyposis Coli; CK-1, Casein Kinase I; DVL, Dishevelled; FZD, Frizzled; GSK-3, Glycogen Synthase Kinase 3; LEF, Lymphoid Enhancer Factor; LRP5/6, Lipoprotein Receptor-related Proteins 5 and 6; TCF, T cell factor; Wnt, Wingless-Int.

In the absence of Wnt ligand, β-catenin is incorporated and destroyed by the cytoplasmic degradation complex composed of the scaffolding protein Axin, Adenomatous Polyposis Coli (APC), GSK-3 and Casein Kinase I (CK-1). Since GSK-3 requires a previous substrate phosphorylation in order to exert its activity, CK-1 exerts a “priming” action at the C-terminal site of β-catenin. The phosphorylation by GSK-3 leads to β-catenin ubiquitination and proteossomal degradation^{57,58}.

When a Wnt ligand is present, it binds to the extra-cellular domain of the transmembrane receptor Frizzled (FZD) and to its co-receptor - the low density lipoprotein receptor-related proteins 5 and 6 (LRP5/6), which originates an intracellular chemical signal^{56,58,67}. That leads to the activation and recruitment of the protein Dishevelled (Dvl) that binds through its DIX domain to FZL. Dvl provides a platform for the interaction with the β-

catenin degradation complex. Dvl links through the scaffolding protein Axin and this last one binds to the cytoplasmic tail of LRP5/6, so the β -catenin degradation complex translocates to the region of the membrane and is inactivated. LRP5/6 is actually phosphorylated by GSK-3⁶⁷, immobilizing/inactivating the degradation complex that loses the ability to incorporate the multifunctional β -catenin and phosphorylate it in the N-terminal region anymore. β -catenin accumulates in the cytosol⁵⁸ and it is translated to the nucleus, interacting with members of the T cell factor (TCF)/lymphoid enhancer factor (LEF) family of transcription factors and increasing their transcriptional activity, activating the expression of the Wnt responsive genes⁵⁷. GSK-3 activity is negatively regulated by Wnt-pathway activation⁵⁵.

3.3.1.2 GSK-3 and Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)

BDNF is the most abundant member of the neurotrophin family in the brain and it is essential in neurogenesis, neuronal maturation and neuroprotection, influencing both functional and structural aspects of synaptic transmission. BDNF also plays a role in synaptic plasticity and synaptogenesis, regulation of gliogenesis, differentiation and dendritic growth and in control of long-lasting and short-lasting interactions that affect mechanisms of cognition and memory^{55,68}. An abnormal regulation may contribute to the pathophysiology of some neuropsychiatric disorders⁶⁹.

In fact, BDNF levels decline along with the neuroprogression of BD⁵⁹. The comparison established between patients and healthy controls points to a significantly decrease on BDNF blood serum levels. Post-mortem hippocampal tissue analysis regarding BDNF protein levels corroborates these findings⁷⁰. The decrease of BDNF protein levels might also be connected with the loss of grey matter volume in advanced cases of the BD⁵⁹.

Pro-BDNF originates mature BDNF in endoplasmic reticulum (ER) by post-translation modifications at the N-terminal domain and proteolytically cleavage. A failure in this transition contributes to psychiatric and neurodegenerative disorders⁷¹.

Tropomyosin receptor kinase β (Trk β) is a high affinity receptor for BDNF⁷². After bonding, both dimerization and autophosphorylation of intracellular tyrosine residues take place resulting in a phosphorylated-Trk β receptor⁶⁸. Multiple signaling cascades are then initiated:

- PI3K can activate the Akt-mTOR pathway that leads to phosphorylation of N-terminal serine residues on GSK-3 isoforms.

- BDNF expression entails GSK-3 inhibition by increasing serine-phosphorylation⁶⁹.
- A reduction in BDNF is consistent with a decreased activity of Akt and an increased activity of GSK-3.

Furthermore, GSK-3 is reported as a possible negative regulator of BDNF⁷³. Studies seem to demonstrate that lithium contributes to BDNF's increase⁵⁵.

3.3.1.3 GSK-3, Mitochondria and Reactive Oxygen Species (ROS)

Beyond the link with the control of inflammation's detrimental outcomes, GSK-3 also establishes a connection with oxidative stress. The kinase is inducible by oxygen species (OS) and it is involved in many pathways and responses as already aforementioned⁵⁹. Homeostasis imbalance can trigger production of ROS that exceeds its elimination, culminating in dangerous effects on proteins, lipids and DNA integrity⁷⁴.

Mitochondria are one of the major players in cell death signaling. They are known as the “*powerhouse of the cell*” due their ability to produce adenosine triphosphate (ATP) and they are involved in calcium metabolism, regulation of free radicals, antioxidant defenses and apoptosis⁷⁵.

Mitochondrial permeability transition pore seems to be controlled by GSK-3. The pore gets massively open and the cell dies due to the exposure to OS⁷⁶. Downregulation of mitochondria system leads to ROS overproduction. In the brain, ROS affects negatively the communication between neurons and glia, as well as neuronal functions. Reduced antioxidant capacities of the brain combined with increased stress are involved in some neuropsychiatric disorders' etiology, including BD⁷⁷. Patients suffering from BD exhibit a decreased intracellular pH, suggesting a mitochondrial dysfunction and oxidative stress⁷⁸. Thus, GSK-3 inhibition is expected to protect mitochondria function, especially from ROS. In opposition, GSK-3 stimulation will favor adaptive cellular mechanisms; however, its chronic overexpression is dangerous and could promote proliferation and/or cell loss⁵⁹.

3.3.2 Inositol Depletion Hypothesis

Another proposed target of lithium is the inositol monophosphatase enzyme (IMPase) within the phosphatidylinositol (PI) signaling pathway.

This pathway begins with a bonding between a first messenger – an extracellular ligand or an extracellular molecule – and the α -subunit of a G-protein coupled receptor. The activation of phospholipase C (PLC) is triggered, hydrolyzing the phosphatidylinositol bisphosphate (PIP₂) and originating inositol trisphosphate (IP₃) and diacylglycerol (DAG). IP₃ migrates to the cytosol while DAG stays associated to the plasma membrane⁷⁹. IP₃ binds to IP₃ receptors in ER and triggers processes that open calcium channels. Consequently, calcium stored on ER is released to the cytosol, activating calcium dependent protein kinase C (PKC) together with DAG, culminating in phosphorylation of target proteins⁸⁰. Some processes that are affected in BD are regulated by PKC signaling, comprising neuroplasticity, neurotransmitter release, neuronal excitability, glutamatergic neurotransmission and neuroinflammation, among many others⁸¹. According to clinical trials, PKC is overactive in BD manic episodes⁸².

As represented in Figure 4, in order to re-start the cycle, IP₃ is recycled back to inositol. In the inositol cycle, IP₃ is metabolized through dephosphorylating reactions, originating inositol monophosphate (IP₁). IMPase converts the IP₁ in free inositol, named myo-inositol, one of nine isoforms of inositol necessary for the synthesis of PIP₂⁸³. PIP₂ dependent pathways are thought to be increased in mania⁸².

As previously exposed, kinases depend on metallic ions like Mg²⁺ to donate the phosphate groups to a specific substrate. Lithium works as an uncompetitive inhibitor due to the very similar physicochemical properties and similar ionic radii⁸², leading to IMPase inhibition, since this one requires Mg²⁺ to support its activity⁸⁴.

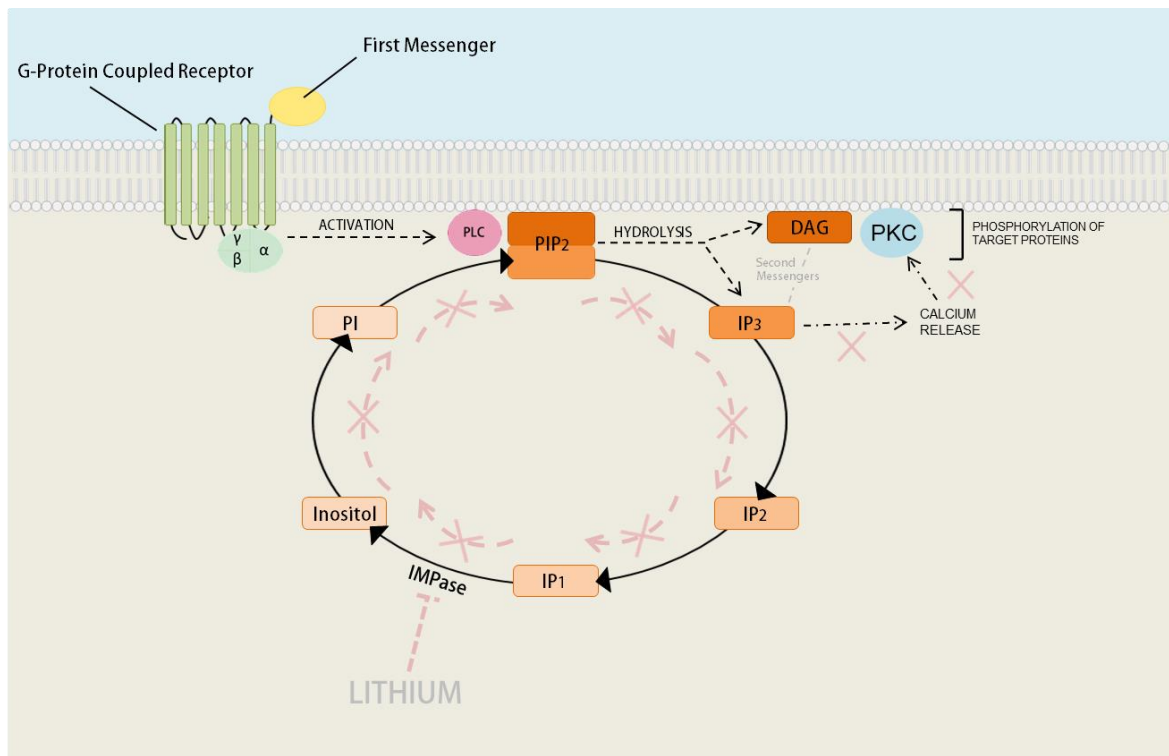


Figure 4. Illustration of inositol’s production cycle and light red schematic representation of IMPase inhibition by lithium – Inositol Depletion Hypothesis. DAG, Diacylglycerol; IMPase, Inositol Monophosphatase; IP₁, Inositol Monophosphate; IP₂, Inositol Bisphosphate; IP₃, Inositol Trisphosphate; PI, Phosphatidylinositol; PIP₂, Phosphatidylinositol Bisphosphate; PLC, Phospholipase C; PKC, Protein Kinase C.

In summary, the IMPase is responsible for the generation of inositol from IPI. Inositol is required to obtain inositol phosphates and phosphoinositides such as PI, phosphatidylinositol monophosphate (PIP) and PIP₂. Lithium inhibition of IMPase and, consequently, this pathway, leads to a decline in the production and supply of inositol from IPI decreasing the production of PIP₂ and the activation of PKC⁸⁵.

3.4 Suicide prevention

WHO estimates that 800 000 people die every year due to suicide⁴². Several observational studies and RCTs reported over the past 40 years demonstrate that lithium exhibit anti-suicidal properties^{86,87}. In fact, “*lithium is the only medication ever proven to prevent suicide in double-blind placebo-controlled RCTs*”⁸². Many theories are suggested by several authors, but little is known about the exact mechanism behind this effect⁸⁸.

Cipriani and colleagues published two systematic reviews that combined data exclusively from RCTs lasting, at least, three months in mood disorders patients, in order to investigate the effect of lithium on suicide rates⁸⁶. In the first review (2005), 32 RCTs were

collected, enrolling 1389 patients taking lithium and 2069 randomized taking other drugs^{86,89}. There was reported a suicide rate reduction on individuals treated with lithium. The update review (2013) incorporated more forty-eight RCTs with randomized data from 6674 patients, increasing the sample size and confirming the 2005 review results^{86,89}.

Lithium's influence on neurotransmitters levels has been suggested as a strong possible explanation. Dysfunction in serotonergic system has been associated with suicidal behavior and seems also to be involved in impulsive-aggressive comportments⁹⁰. Lithium was reported to have the ability to enhancing serotonergic transmission but the link is likely to be more complex once antidepressants that act on serotonin levels on the synaptic cleft do not appear to have the same effect on patients⁹⁰.

Deregulations on dopamine and norepinephrine release were also detected in patients with BD¹¹ and lithium is reported to decrease their release from nerve terminals^{42,88}.

Both suicidal behavior and BD seem to be associated with an increase of inflammatory markers. The anti-suicidal effect is believed to be partially mediated by an anti-inflammatory action, which is a consequence of GSK-3 inhibition by lithium⁹⁰.

4| Conclusion

Despite the available range of pharmacological options for BD's treatment and the knowledge acquired over the last decades, lithium remains "*the gold standard treatment*"⁹¹. Studies are required for a better understanding of lithium mechanisms of action that underlie its anti-suicidal and mood stabilization properties⁹², not only useful in BD, but also in many other psychiatric conditions. Actually, the inositol depletion hypothesis and the inhibition of GSK-3 represent the most reasonable and the best studied mechanisms of action. GSK-3's inhibition stands out for the multiple interactions with a high number of cellular targets and pathways.

Lithium's prescription has declined over the years due to the limited available evidence and to the appearance of alternative drugs. Nevertheless, lithium's properties sustain and justify the necessity of progressive studies⁴⁶.

As one of the ten most disabling conditions in the world and responsible for an increased mortality of patients, BD should be subject of an extensive research in order to identify future targets and develop new treatment alternatives⁴⁶.

5| References

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental Disorders: Key facts** [Accessed april 21, 2020]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
2. VIETA, E., BERK, M., SCHULZE, T.G., CARVALHO, A.F., SUPPES, T., CALABRESE, J.R., GAO, K., MISKOWIAK, K.W., GRANDE, I. – **Bipolar disorders**. *Nature Reviews Disease Primers*. 18008 (2018) 4.
3. (WHO, 2004) - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Global Burden of Disease**. 2004 Update. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2004. ISBN 978 92 4 156371 0.
4. FOUNTOULAKIS, K.N. – **Bipolar Disorder: An Evidence-Based Guide to Manic Depression**. 2015 Ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2014. ISBN 978-3-642-37215-5.
5. PITA, J.R. – **História da Farmácia**. 3th Ed. Coimbra: MinervaCoimbra, 2007.
6. REDDY, M.S., VIJAY, M.S., REDDY, S. – **Bipolar Disorder: Clinical Conundrums I**. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 39(4) (2017) 389-391.
7. FOUNTOULAKIS, K.N., YOUNG, A., YATHAM, L., GRUNZE, H., VIETA, E., BLIER, P., MOELLER, H.J., KASPER, S. – **The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part I: Background and Methods of the Development of Guidelines**. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 20 (2017) 98-120.
8. SARAIVA, C., CEREJEIRA, J. – **Psiquiatria Fundamental**. Lisboa, Portugal: Lidel, 2014. ISBN: 978 989 752 071 6.
9. CRADDOCK, N., SKLAR, P. – **Genetics of bipolar disorder**. *Lancet*. 381 (2013) 1654-1662.
10. CRADDOCK, N., JONES, I. – **Molecular Genetics of Bipolar Disorder**. *British Journal of Psychiatry*. 178 (2001) 128-133.
11. HARRISON, P., COWEN, P., BURNS, T., FAZEL, M. – **Shorter Oxford Textbook of Psychiatry**. 7th Ed. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 2018. ISBN 978-0-19-874743-7.
12. FRAZIER, J.A., CHIU, S., BREEZE, J.L., MAKRIS, N., LANGE, N., KENNEDY, D.N., HERBERT, M.R., BENT, E.K., KONERU, V.K., DIETERICH, M.E., HODGE, S.M., RAUCH, S.L., GRANT, P.E., COHEN, B.M., SEIDMAN, L.J., CAVINESS, V.S., PHIL,

- D., BIEDERMAN, J. – **Structural Brain Magnetic Resonance Imaging of Limbic and Thalamic Volumes in Pediatric Bipolar Disorder.** *The American Journal of Psychiatry.* 162(7) (2005) 1256-1265.
13. LIN, P.I., MCINNIS M.G., POTASH, J.B., WILLOUR, V., MACKINNON, D.F., DEPAULO, J.R., ZANDI, P.P – **Clinical Correlates and Familial Aggregation of Age at Onset in Bipolar Disorder.** *The American Journal of Psychiatry.* 163 (2006) 240-246.
14. NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH. **Mental Health Information: Bipolar Disorder** [Accessed July 3, 2020]. Available at: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/bipolar-disorder/index.shtml>
15. HAYES, J.F., MARSTON, L., WALTERS, K., KING, M.B., OSBORN, D.P.J. – **Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000-2014.** *The British Journal of Psychiatry.* 211(3) (2017) 175-181.
16. WEINER, M., WARREN, L., FIEDOROWICZ, J. G. – **Cardiovascular Morbidity and Mortality in Bipolar Disorder.** *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists.* 23(1) (2011) 40-47.
17. ROSSO, G., ALBERT, U., BRAMANTE, S., ARAGNO, E., QUARATO, F., DALVOA, G.D., MAINA, G. – **Correlates of violent suicide attempts in patients with bipolar disorder.** *Comprehensive Psychiatry.* 96 (2020) 152136.
18. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental Disorders Affect One in Four People.** [Accessed April 19, 2020]. Available at: https://www.who.int/whr/2001/media_centre/press_release/en/
19. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO releases new International Classification of Diseases (ICD 11)** [Accessed April 19, 2020]. Available at: [https://www.who.int/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-\(icd-11\)](https://www.who.int/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-(icd-11))
20. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Classification of Diseases.** 11th Revision, 2018.
21. GRANDE, I., BERK, M., BIRMAHER, B., VIETA, E. – **Bipolar Disorder.** *Lancet* 2016. 387 (2015) 1561-1572.
22. American Psychiatric Association – **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, 5th Edition. 2013.
23. NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH – **The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in**

- Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care.** *The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.* 2017.
24. IRONSIDE, M.L., JOHNSON, S.L., CARVER, C.S. – **Identity in bipolar disorder: Self-worth and achievement.** *Journal of Personality.* 88(1) (2019).
 25. BACHMANN, R.F., SCHLOESSER, R.J., GOULD, T.D., MANJI, H.K. – **Mood Stabilizers Target Cellular Plasticity and Resilience Cascades: Implications for the Development of Novel Therapeutics.** *Molecular Neurobiology.* 32(2) (2005) 173-202.
 26. FENGLI, S., FENGPEI, C., JIANFENG, Z., ZHIHAN, G., YIN, S., ZHENXIN, C., ZHIBIN, R., RUI, J., YONGCHUN, M., WEIDONG, J. – **The Role of Lithium Carbonate in Concept of Double Mood Stabilizer for Treatment of Bipolar Mania.** *International Journal of Psychiatry Research.* 2(1) (2019) 1-6.
 27. SHAH, N., GROVER, S., RAO, G.P. – **Clinical Practice Guidelines for Management of Bipolar Disorder.** *Indian Journal of Psychiatry.* 59(1) (2017) 51-66.
 28. BUTLER, M., UROSEVIC, S., DESAI, P., SPONHEIM, S.R., POPP, J., NELSON, V., THAO, V., SUNDERLIN, B. – **Treatment for Bipolar Disorder in Adults: A Systematic Review.** Table I, FDA-approved medications for bipolar disorder. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2018. [Accessed june 29, 2020]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK532193/table/ch2.tab1/>
 29. SMITH, L.A., CORNELIUS, V., WARNOCK, A., TACCHI, M.J., TAYLOR, D. – **Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials.** *Bipolar Disorders, an International Journal of Psychiatry and Neurosciences.* 9(6) (2007) 551-560.
 30. YATHAM, L. N., KENNEDY, S. H., PARIKH, S. V., SCHAFFER, A., BOND, D. J., FREY, B. N., SHARMA, V., GOLDSTEIN, B. I., REJ, S., BEAULIEU, S., ALDA, M., MACQUEEN, G., MILEV, R. V., RAVINDRAN, A., O'DONOVAN, C., MCINTOSH, D., LAM, R. W., VAZQUEZ, G., KAPCZINSKI, F., MCINTYRE, R. S., KOZICKY, J., KANBA, S., LAFER, B., SUPPES, T., CALABRESE, J.R., VIETA, E., MALHI, G., POST, R.M. BERK, M. – **Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder.** *Bipolar Disorders.* 20(2) (2018) 97-170.

31. HIRSCHFELD, R.M.A., BOWDEN, C.L., GITLIN, M.J., KECK, P.E., SUPPES, T., THASE, M.E., WAGNER, K.D., PERLIS, R.H. – **Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder**. 2nd Edition. 2002.
32. VIETA, E., SANCHEZ-MORENO, J. – **Acute and long-term treatment of mania**. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 10(2) (2008) 165-179.
33. RAMOJU, S., ANDERSEN, M., PODDALGODA, D., NONG, A., KARYAKINA, N., SHILNIKOVA, N., KRISHNAN, K., KREWSKI, D. – **Derivation of whole blood biomonitoring equivalents for titanium for the interpretation of biomonitoring data**. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 114 (2020) 104671.
34. LIAUGAUDAITĖ, V., MICKUVIENĖ, N., RASKAUSKIENĖ, N., NAGINIENĖ, R., SHER, L. – **Lithium levels in the public drinking water supply and risk of suicide: A pilot study**. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 23 (2017) 197-201.
35. SZKLARSKA, D., RZYMSKI, P. – **Is Lithium a Micronutrient? From Biological Activity and Epidemiological Observation to Food Fortification**. *Biological Trace Element Research*. 189 (2018) 18-27.
36. **Bipolar II Disorder: Recognition, Understanding, and Treatment**. 1st Ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association Publishing, 2019. ISBN 978-1-6153-7259-1.
37. LIVE SCIENCE. **What is Lithium?** [Accessed July 3, 2020]. Available at: <https://www.livescience.com/28579-lithium.html>
38. LIN, Y., MOJTABAI, R., GOES, F.S., ZANDI P.P. – **Trends in Prescriptions of Lithium and Other Medications for Patients with Bipolar Disorder in Office-based Practices in the United States: 1996-2015**. *Journal of Affective Disorders*. 276 (2020) 883-889.
39. SHORTER, E. – **The history of lithium therapy**. *Bipolar Disord*. 11(2) (2009) 4-9.
40. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental Health: Suicide Data** [Accessed May 6, 2020]. Available at: https://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/
41. GOLD, M.S., LYDIARD, R.B., CARMAN, J.S. – **Advances in Psychopharmacology: Predicting and Improving Treatment Response**. Boca Raton, Florida: CRC Press, 2018. ISBN 978-1-315-89043-2.
42. CHANG, C.W.L., HO, C.S.H. – **Lithium Use in a Patient With Bipolar Disorder and End-Stage Kidney Disease on Hemodialysis: A Case Report**. *Frontiers in Psychiatry*. 11 (2020) 6.

43. METHANEETHORN, J. – **Population Pharmacokinetic Analyses of Lithium: A Systematic Review.** *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* 43 (2018) 25-34.
44. PÉREZ-CASTELLÓ, I., MANGAS-SANJUAN, V., GONZÁLEZ-GARCÍA, I., GONZALEZ-ALVAREZA, I., BERMEJOA, M., MARCO-GARBAYOB, J.L., TROCÓNIZ, I.F. – **Population pharmacokinetic model of lithium and drug compliance assessment.** *European Neuropsychopharmacology.* 26(12) (2016) 1868-1876.
45. ROSEN, M.S. – **Lithium in Child and Adolescent Bipolar Disorder.** *The American Journal of Psychiatry Residents' Journal.* 12(2) (2017) 3-5.
46. GEDDES, J. R., MIKLOWITZ, D. J. – **Treatment of bipolar disorder.** *Lancet.* 381 (2013) 1672-1682.
47. METHANEETHORN, J., SRINGAM, S. – **Factors influencing lithium pharmacokinetics in patients with acute mania: A population pharmacokinetic analysis.** *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.* 34(3) (2019) e2697.
48. GITLIN, M. – **Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies.** *International Journal of Bipolar Disorders.* 4(1) (2016) 27.
49. CUZZO, B., PADALA, S.A., LAPPIN, S.L. – **Vasopressin (Antidiuretic Hormone, ADH).** *StatPearls.* (2020)
50. TONDO, L., ALDA, M., BAUER, M., BERGINK, V., GROF, P., HAJEK, T., LEWITKA, U., LICHT, R. W., MANCHIA, M., MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B., NIELSEN, R. E., SELO, M., SIMHANDL, C., BALDESSARINI, R. J., International Group for Studies of Lithium (IGSLi) – **Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers.** *International Journal of Bipolar Disorders.* 7(1) (2019) 16.
51. SHANKS, G., MISHRA, V., NIKOLOVA, S. – **Endocrine abnormalities in lithium toxicity.** *Clinical Medicine.* 17(5) (2017) 434-436.
52. BAIRD-GUNNING, J., LEA-HENRY, T., HOEGBERG, L.C.G., GOSELIN, S., ROBERTS, D.M. – **Lithium Poisoning.** *Journal of Intensive Care Medicine.* 32(4) (2017).
53. GIOTAKOS, O. – **Is lithium a universal inhibitor) Evidence arising from clinical neuroscience and oncology.** *Dialogues in Clinical Neuroscience & Mental Health.* 2 (2019) 163-179.
54. YE, C., GREENBERG, M. L. – **Inositol synthesis regulates the activation of GSK-3 α in neuronal cells.** *Journal of Neurochemistry.* 133(2) (2015) 273-283.

55. CHIU, C.T., WANG, Z., HUNSBERGER, J.G., CHUANG, D.M. – **Therapeutic Potential of Mood Stabilizers Lithium and Valproic Acid: Beyond Bipolar Disorder.** *Pharmacological Reviews.* 65(1) (2013) 105-142.
56. MUNEEER, A. – **Wnt and GSK3 Signaling Pathways in Bipolar Disorder: Clinical and Therapeutic Implications.** *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience.* 15(2) (2017) 100-114.
57. LUO, J. – **The role of GSK3beta in the development of the central nervous system.** *Frontiers in Biology.* 7(3) (2012) 212-220.
58. HERMIDA, M.A., KUMAR, J.D., LESLIE, N.R. – **GSK3 and its interactions with the PI3K/AKT/mTOR signalling network.** *Advances in Biological Regulation.* 65 (2017) 5-15.
59. LUCA, A., CALANDRA, C., LUCA, M. – **Gsk3 Signalling and Redox Status in Bipolar Disorder: Evidence from Lithium Efficacy.** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* (2016) 1-12.
60. HUR, E., ZHOU, F. – **GSK3 signaling in neural development.** *Nature Reviews Neuroscience.* 11(8) (2010) 539-551.
61. MALHI, G.S., MASSON, M., BELLIVIER, F. – **The Science and Practice of Lithium Therapy.** Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2017. ISBN 978-3-319-45921-9.
62. HOSSEINI, V., DANI, C., GERANMAYEH, M.H., MOHAMMADZADEH, F., AHMAD, S.N.S., DARABI, M. – **Wnt lipidation: Roles in trafficking, modulation, and function.** *Journal of Cellular Physiology.* 234(6) (2019) 8040-8054.
63. SANI, G., NAPOLETANO, F., FORTE, A.M., KOTZALIDIS, G.D., PANACCIONE, I., PORFIRI, G.M., SIMONETTI, A., CALORO, M., GIRARDI, N., TELESFORO, C.L., SERRA, G., ROMANO, S., MANFREDI, G., SAVOJA, V., TAMORRI, S.M., KOUKOPOULOS, A.E., SERATA, D., RAPINESI, C., CASALE, A.D., NICOLETTI, F., GIRARDI, P. – **The Wnt Pathway in Mood Disorders.** *Current Neuropharmacology.* 10 (2012) 239-253.
64. HOSETH, E.Z., KRULL, F., DIESET, I., MØRCH, R., HOPE, S., GARDJORD, E.S., STEEN, N.E., MELLE, I., BRATTBAKK, H., STEEN, V.M., AUKRUST, P., DJUROVIC, S., ANDREASSEN, O.A., UELAND, T. – **Exploring the Wnt signaling pathway in schizophrenia and bipolar disorder.** *Translational Psychiatry.* 8 (2018) 55.
65. DIAS, C., FENG, J., SUN, H., SHAO, N. Y., MAZEI-ROBISON, M. S., DAMEZ-WERNO, D., SCOBIE, K., BAGOT, R., LABONTÉ, B., RIBEIRO, E., LIU, X., KENNEDY, P., VIALOU, V., FERGUSON, D., PEÑA, C., CALIPARI, E. S., KOO, J.

- W., MOUZON, E., GHOSE, S., TAMMINGA, C., NEVE, R., SHEN, L., NESTLER, E. J. – **β -catenin mediates stress resilience through Dicer1/microRNA regulation.** *Nature*. 516(7529) (2014) 51-55.
66. WONG, H. C., BOURDELAS, A., KRAUSS, A., LEE, H. J., SHAO, Y., WU, D., MLODZIK, M., SHI, D. L., ZHENG, J. – **Direct binding of the PDZ domain of Dishevelled to a conserved internal sequence in the C-terminal region of Frizzled.** *Molecular cell*. 12(5) (2003) 1251-1260.
67. NUSSE, R., CLEVERS, H. – **Wnt/ β - Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities.** *Cell Press*. 169 (2017) 985-999.
68. KOWIANSKI, P., LIETZAU, G., CZUBA, E., WÁSKOW, M., STELIGA, A., MORYS, J. – **BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity.** *Cell Molecular Neurobiology*. 38 (2018) 579-593.
69. MAI, L., JOPE, R.S., LI, X. – **BDNF-mediated signal transduction is modulated by GSK3 β and mood stabilizing agents.** *Journal of Neurochemistry*. 82 (2002) 75-83.
70. GIDEONS, E. S., LIN, P. Y., MAHGOUB, M., KAVALALI, E. T., MONTEGGIA, L. M. – **Chronic lithium treatment elicits its antimanic effects via BDNF-TrkB dependent synaptic downscaling.** *eLife*. 6 (2017) e25480.
71. SHARMA, D., BARHWAL, K.K., BISWAL, S.N., SRIVASTAVA, A.K., BHARDWAJ, P., KUMAR, A., CHAURASIA, O.P., HOTA, S.K. – **Hypoxia-mediated alteration in cholesterol oxidation and raft dynamics regulates BDNF signalling and neurodegeneration in hippocampus.** *Journal of Neurochemistry*. 148 (2019) 238-251.
72. KLINTSOVA, A.Y., DICKSON, E., YOSHIDA, R., GREENOUGH, W.T. – **Altered expression of BDNF and its high-affinity receptor TrkB in response to complex motor learning and moderate exercise.** *Brain Research*. 1028(1) (2004) 92-104.
73. YANG, C., XU, Y., SUN, N., REN, Y., LIU, Z., CAO, X., ZHANG, K. – **The combined effects of the BDNF and GSK3B genes modulate the relationship between negative life events and major depressive disorder.** *Brain Research*. 1355 (2010) 1-6.
74. PHANIENDRA, A., JESTADI, D. B., PERIYASAMY, L. - **Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases.** *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 30(1) (2015) 11-26.

75. WISNOVSKY, S., LEI, E.K., JEAN, S.R., KELLEY, S.O. – **Mitochondrial Chemical Biology: New Probes Elucidate the Secrets of the Powerhouse of the Cell.** *Cell Chemical Biology.* 23(8) (2016) 917-927.
76. SCAINI, G., REZIN, G.T., CARVALHO, A.F., STRECK, E.L., BERK, M., QUEVEDO, J. – **Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: Evidence, pathophysiology and translational implications.** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 68 (2016) 694-713.
77. POPA-WAGNER, A., MITRAN, S., SIVANESAN, S., CHANG, E., BUGA, A. – **ROS and Brain Diseases: The Good, the Bad, and the Ugly.** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* (2013) 1-14.
78. CLAY, H. B., SILLIVAN, S., KONRADI, C. – **Mitochondrial dysfunction and pathology in bipolar disorder and schizophrenia.** *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience.* 29(3) (2011) 311-324.
79. MACHADO-VIEIRA, R., MANJI, H.K., ZARATE C.A. – **The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis.** *Bipolar Disorders.* 11 (2009) 92-109.
80. BERRIDGE, M.J. – **The Inositol Trisphosphate/Calcium Signaling Pathway in Health and Disease.** *Physiological Reviews.* 96 (2016) 1261-1296.
81. SAXENA, A., SCAINI, G., BAVARESCO, D.V., LEITE, C., VALVASSORIA, S.S, CARVALHO, A.F., QUEVEDO, J. – **Role of Protein Kinase C in Bipolar Disorder: A Review of the Current Literature.** *Molecular Neuropsychiatry.* 3 (2017) 108-124.
82. BROWN, K. M., TRACY, D. K. – **Lithium: the pharmacodynamic actions of the amazing ion.** *Therapeutic Advances in Psychopharmacology.* 3(3) (2013) 163-176.
83. PHIEL, C.J., KLEIN, P.S. – **Molecular targets of lithium action.** *The Annual Review of Pharmacology and Toxicology.* 41 (2001) 789-813.
84. ATACK, J.R. – **Inositol Monophosphatase Inhibitors – Lithium Mimetics?** *Medical Research Review.* 17(2) (1997) 215-224.
85. MURRY, R., KNIEMEYER, O., KRAUSE, K., SAIARDI, A., KOTHE, E. – **Crosstalk between Ras and inositol phosphate signalling revealed by lithium action on inositol monophosphatase in *Schizophyllum commune*.** *Advances in Biological Regulation.* 72 (2019) 78-88.
86. SMITH, K.A., CIPRIANI, A. – **Lithium and Suicide in mood disorders: updated meta-review of the scientific literature.** *Bipolar Disorders.* 19(7) (2017) 575-586.

87. BARROILHET, S.A., GHAEMI, S.N. – **When and how to use lithium.** *Research To Clinical Practice.* (2020).
88. LEWITZKA, U., JABS, B., FÜLLE, M., HOLTHOFF, V., JUCKEL, G., UHL, I., KITTELSCHNEIDER, S., REIF, A., REIF-LEONHARD, C., GRUBER, O., DJAWID, B., GOODDAY, S., HAUSSMANN, R., PFENNIG, A., RITTER, P., CONELL, J., SEVERUS, E., BAUER, M. – **Does lithium reduce acute suicidal ideation and behavior? A protocol for a randomized, placebo-controlled multicenter trial of lithium plus Treatment As Usual (TAU) in patients with suicidal major depressive episode.** *BMC Psychiatry.* 15 (2015) 117.
89. CIPRIANI, A., PRETTY, H., HAWTON, K., GEDDES, J.R. – **Lithium in the prevention of suicidal behaviour and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials.** *American Journal of Psychiatry.* 162(10) (2005) 1805-1819.
90. BENARD, V., VAIVA, G., MASSON, M., GEOFFROY, P.A. – **Lithium et prevention du suicide dans le trouble bipolaire.** *L'Encéphale.* 42(3) (2016) 234-241.
91. FREEMAN, M.P., FREEMAN, S.A. – **Lithium: Clinical Considerations in Internal Medicine.** *The American Journal of Medicine.* 119(6) (2006) 478-481.
92. ALDA, M. – **Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder: Pharmacology and Pharmacogenetics.** *Molecular Psychiatry.* 20(6) (2015) 661-670.