



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Nicole Prazeres de Sousa

Relatórios de Estágio sob a orientação do Dr. João Maia e do Dr. Daniel Ribeiro e Monografia intitulada “O Envolvimento da Inflamação na Depressão Major” sob a orientação da Professora Doutora Maria Teresa de Teixeira Cruz Rosete, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Nicole Prazeres de Sousa

Relatórios de Estágio sob a orientação do Dr. João Maia e do Dr. Daniel Ribeiro e
Monografia intitulada “O Envolvimento da Inflamação na Depressão Major” sob a orientação
da Professora Doutora Maria Teresa de Teixeira Cruz Rosete, referentes à Unidade
Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de
Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

DECLARAÇÃO DE HONRA

Eu, Nicole Prazeres de Sousa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018294828, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Envolvimento da Inflamação na Depressão Major” 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, 29 de agosto de 2023.

Nicole Prazeres de Sousa

(Nicole Prazeres de Sousa)

Agradecimentos

À Professora Doutora Maria Teresa de Teixeira Cruz Rosete, pela docente exemplar, pelos conhecimentos transmitidos e por todo o apoio, disponibilidade e preocupação.

A toda a equipa da Farmácia Machado, um enorme obrigada por todos os ensinamentos e partilhas e pela forma como me acolheram.

A todos os membros da Pharmilab, agradeço por toda a orientação, pelo espírito de equipa transmitido e por se demonstrarem prontamente disponíveis para qualquer dúvida.

Aos meus pais, pelo esforço e suporte ao longo deste percurso desafiante, e por toda a confiança depositada em mim.

Aos meus avós, pelo orgulho que demonstram e por todas as palavras de incentivo.

À minha irmã, pelo apoio incondicional e por me motivar diariamente. Obrigada por toda a paciência e por todos os momentos proporcionados.

Ao meu namorado, pelo suporte, paciência e dedicação. Por estar presente nos momentos bons e menos bons, motivando-me sempre a alcançar os meus objetivos. Um especial obrigada à sua família, pelo apoio constante ao longo desta etapa.

Às minhas amigas, que levarei para a vida, por todas as memórias e sorrisos partilhados. Obrigada pelas melhores aventuras e por todo o apoio.

A todos, um sincero obrigada!

Índice

PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária: Farmácia Machado

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução	8
2. Enquadramento da Farmácia Machado	8
3. Análise SWOT	9
3.1. Pontos Fortes	9
3.1.1 Localização e diversidade de clientes	9
3.1.2 Formação contínua	10
3.1.3 SIFARMA 2000® e SIFARMA® atual	10
3.1.4 Fichas de Clientes	11
3.1.5 Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC)	11
3.1.6 Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes	11
3.2. Pontos Fracos	12
3.2.1 Serviços farmacêuticos – administração de vacinas e injetáveis	12
3.2.2 Ausência de preparação de medicamentos manipulados	12
3.2.3 Nomes comerciais e princípio ativo correspondente	12
3.3. Oportunidades	12
3.3.1 Participação em formações	12
3.3.2 VALORMED	13
3.4. Ameaças	13
3.4.1 Venda de MNSRM fora das farmácias	13
3.4.2 Medicamentos esgotados	13
3.4.3 Constantes alterações no preço dos medicamentos	14
3.4.4 Descrédito em relação aos estagiários	14
3.4.5 Diferentes tipos de receita e planos de comparticipação	14
4. Casos Práticos	15
4.1. Caso Prático I – Contraceção de emergência	15
4.2. Caso Prático II – Diarreia	15
4.3. Caso Prático III – Micose	16
4.4. Caso Prático IV – Tosse produtiva	16
4.5. Caso Prático V – Herpes labial	17
5. Conclusão	18
6. Referências Bibliográficas	19

PARTE II – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica: Pharmilab

Lista de Abreviaturas	22
1. Introdução	23
2. Análise SWOT	23
2.1. Pontos Fortes	24
2.1.1 Equipa multidisciplinar e recetiva	24
2.1.2 Autonomia e espírito crítico	24
2.1.3 Contacto com informação e documentação científica e regulamentar	24
2.1.4 Cosmedesk®	25
2.2. Pontos Fracos	25
2.2.1 Duração do Estágio	25
2.2.2 Trabalho Dependente de Clientes	26

2.3. Oportunidades	26
2.3.1 Contacto com a língua inglesa.....	26
2.3.2 Constante atualização da legislação	26
2.3.3 Realização de estágio curricular em diversas áreas	27
2.4. Ameaças	27
2.4.1 Ausência de informação científica adequada	27
2.4.2 Poucos conhecimentos adquiridos nesta área durante o MICF.....	27
3. Conclusão	28
4. Referências Bibliográficas	29

PARTE III – Monografia: “O Envolvimento da Inflamação na Depressão Major”

Lista de Abreviaturas	31
Resumo	33
Abstract	34
1. Introdução	35
2. Fisiopatologia da DM	36
3. Inflamação na fisiopatologia da DM	36
3.1. Aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias	37
3.2. Ativação da microglia.....	38
3.3. Stress e disfunção do eixo HPA.....	39
3.4. Metabolismo do triptofano pela via da quinurenina.....	40
3.5. Ação pró-inflamatória da GSK3	41
3.6. Eixo microbiota-intestino-cérebro.....	42
4. Farmacologia anti-inflamatória na DM	43
4.1. Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)	43
4.2. Inibidores do TNF- α	44
4.3. N-acetilcisteína	44
4.4. Minociclina	44
4.5. Cetamina	45
4.6. Ácidos gordos polinsaturados (PUFAs) ómega-3	45
4.7. Probióticos	46
4.8. Pioglitazona.....	46
4.9. Estatinas.....	47
4.10. Análogos da melatonina	48
4.11. Vitamina D.....	48
5. Ensaio Clínico	49
6. Conclusão	53
7. Referências Bibliográficas	54

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Machado



Lista de Abreviaturas

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DCI - Denominação Comum Internacional

DST - Doença Sexualmente Transmissível

HSV-I - Vírus Herpes Simplex tipo I

IPOCFG - Instituto Português de Oncologia de Coimbra Fancisco Gentil

LPCC - Liga Portuguesa Contra o Cancro

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

PVP - Preço de Venda ao Público

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O farmacêutico é um agente de saúde especializado no medicamento, tendo o dever de contribuir para a salvaguarda da saúde pública e para o uso racional do medicamento. O exercício da atividade farmacêutica envolve um elevado grau de responsabilidade, devendo ser reiteradamente priorizada a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o acesso a um tratamento eficaz, seguro e com qualidade.¹

A Farmácia Comunitária é a vertente mais próxima do utente, dentro da vasta atividade farmacêutica, sendo evidenciada como a face mais visível da profissão. Esta proximidade e a sua competência profissional, permite ao farmacêutico comunitário estabelecer uma relação com o utente baseada em confiança, disponibilidade e empatia. Devido à ampla distribuição geográfica das farmácias em Portugal, existe um acesso facilitado ao medicamento e equidade na prestação de cuidados de saúde, tanto a nível preventivo como terapêutico.²

A realização do estágio curricular em farmácia comunitária insere-se no final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), permitindo consolidar e colocar em prática a matéria lecionada ao longo do percurso académico e desenvolver novas competências, representando um recurso essencial à prática farmacêutica. Deste modo, tive a oportunidade de realizar o estágio curricular na Farmácia Machado em Coimbra, compreendido entre 9 de janeiro e 28 de abril de 2023, sob orientação do Diretor Técnico e proprietário da farmácia, Dr. João Santiago Maia, e da restante equipa.

O presente relatório encontra-se estruturado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), analisando a dimensão interna (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e externa (Oportunidades e Ameaças) relativa a esta experiência, que permitiu o primeiro contacto com a atividade farmacêutica.

2. Enquadramento da Farmácia Machado

A Farmácia Machado, inaugurada em 1917, está situada na Rua Bernardo Albuquerque n.º 19 B, em Celas, Coimbra. Encontra-se em funcionamento de segunda a sexta-feira, das 8h às 21h, ininterruptamente, e aos sábados das 9h às 13h. Aquando dos turnos de serviço permanente, que atualmente decorrem de vinte e dois em vinte e dois dias, a farmácia mantém-se aberta das 8 h da manhã do dia de serviço às 21h do dia seguinte, cumprindo com o estipulado no Decreto-Lei n.º 7/2011, de 10 de janeiro.³ Deste modo, é garantindo o acesso permanente e imediato ao medicamento em casos de urgência.

A equipa, reconhecida como exemplar e competente, é constituída por quatro farmacêuticos e um técnico de farmácia, sendo linear a boa disposição e o espírito de entreajuda. Relativamente às instalações, a Farmácia Machado conta com quatro balcões, um laboratório e um gabinete, assim como um local específico para serviços de gestão interna. No gabinete decorrem consultas de nutrição e prestam-se serviços farmacêuticos, tais como a medição de parâmetros bioquímicos.

3. Análise SWOT

Com o intuito de avaliar retrospectivamente o estágio realizado na farmácia comunitária, o presente relatório encontra-se disposto sob a forma de uma análise SWOT, que constitui uma ferramenta de gestão amplamente utilizada por empresas, pois possibilita a obtenção de objetivos e de estratégias. Com recurso a esta análise, o presente relatório identificará pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) durante a realização do estágio, diferenciando o ambiente interno (Pontos Fortes e Pontos Fracos), que inclui aspetos integrantes da farmácia que influenciaram o estágio, do ambiente externo (Oportunidades e Ameaças), constituído por fatores externos à instituição.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1 Localização e diversidade de clientes

A Farmácia Machado está localizada numa zona residencial bastante movimentada, estando próxima de faculdades, estabelecimentos comerciais, clínicas, laboratórios e estabelecimentos de restauração. Para além disso, existem vários postos de atendimento de saúde em Celas, tais como o Centro de Saúde de Celas, o Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil (IPOCFG) e o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), fazendo desta a farmácia de escolha de vários utentes.

Deste modo, existe uma grande heterogeneidade de clientes na farmácia, tanto a nível de faixa etária, como de literacia, e de estrato social e económico, havendo um cuidado na adaptação da linguagem e no atendimento ao cliente. O facto de estar inserida na mesma zona há bastante tempo, permite a existência de clientes fidelizados, com uma relação de confiança estabelecida e um acompanhamento mais individualizado e íntegro. Consequentemente, tive a oportunidade de contactar com o mais variado tipo de clientes, constituindo esta uma mais-valia na fase de aprendizagem.

3.1.2 Formação contínua

Ao longo do período de estágio, contactei com variadas situações que me permitiram obter um conhecimento alargado e consolidado relativamente à escolha dos produtos mais indicados a cada situação em específico, assim como o modo como abordar o cliente. As tarefas em *backoffice*, realizadas diariamente, possibilitaram uma visão geral do trabalho de um farmacêutico comunitário, que vai muito além do atendimento ao público. Entre estas tarefas destacam-se a receção de encomendas e posterior arrumação, a retificação de prazos de validade e do preço dos produtos e a gestão de *stock*, que varia sazonalmente e consoante as necessidades dos clientes.

3.1.3 SIFARMA 2000® e SIFARMA® atual

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de trabalhar com 2 versões diferentes do SIFARMA®, o SIFARMA 2000® e o SIFARMA® atual, visto que a Farmácia Machado estava em transição entre estes softwares. Ambos os sistemas auxiliam no aconselhamento ao utente e nos processos de gestão e de organização da farmácia, sendo fundamentais para o seu bom funcionamento, tanto nas tarefas em *backoffice*, como no atendimento. Relativamente ao atendimento, o facto de incluírem informação científica e técnica sobre os medicamentos e produtos de saúde, tais como contraindicações, efeitos adversos, interações medicamentosas, posologia e indicação terapêutica, torna o aconselhamento ao utente mais otimizado e completo. Já a vertente logística destes sistemas, permite o controlo de *stocks* e de prazos de validade, acesso a informações relativas ao histórico de vendas, gestão de devoluções, realização de encomendas instantâneas e diárias aos respetivos fornecedores e subsequente receção, entre outros. Porém, o SIFARMA® atual possui algumas vantagens no processo de atendimento em relação ao software anterior, tais como a possibilidade de adicionar ou retirar componentes em qualquer fase do atendimento, a criação de campanhas promocionais internas, a gestão diferenciada de documentos de faturação, através da separação de faturas por IVA, produtos, ou nome de utentes, e ainda a opção de reservar encomendas, em que o utente recebe um comprovativo de reserva com o seu nome e o produto encomendado, onde se encontra discriminado se já foi efetuado ou não o pagamento. Para além disso, no meu ponto de vista, este novo programa é mais intuitivo e fácil de operar. Como tal, a utilização destas ferramentas foi uma mais-valia pois adquiri conhecimento e prática em ambas as versões, auxiliando no atendimento ao utente e nos processos de gestão da farmácia.

3.1.4 Fichas de Clientes

Dado que grande parte dos utentes da Farmácia Machado são clientes fidelizados, vários possuem ficha de cliente no sistema SIFARMA[®], permitindo o registo dos seus dados pessoais, de modo a facilitar a emissão de faturas. Adicionalmente, possibilita o registo do histórico de compras dos utentes, constituído por uma listagem dos medicamentos previamente adquiridos, assim como a marca e dosagem correspondentes, essencial desde a implementação da prescrição por denominação comum internacional (DCI), que confere liberdade de escolha ao utente. A criação destas fichas proporciona um atendimento mais personalizado e eficiente, sendo principalmente vantajoso para clientes de idade avançada, pois permite colmatar as falhas de memória associadas a esta faixa etária e evitar a toma errada de fármacos decorrente de embalagens com diferente aspeto, uma vez que há registo do laboratório habitual. Adicionalmente, a Farmácia Machado pertence ao grupo das Farmácias Portuguesas, possibilitando o uso do Cartão Saúda, que deverá estar associado à ficha de cliente, de modo a limitar a apresentação deste cartão por parte do utente e, conseqüentemente, auxiliar na fluidez do atendimento.

3.1.5 Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC)

Devido à proximidade ao IPOCFG, a Farmácia Machado dispõe de um protocolo com a LPCC, que tem o intuito de auxiliar os doentes oncológicos com dificuldades económicas, através da comparticipação dos medicamentos requeridos. Após consulta no IPOCFG, para além das receitas médicas, os utentes devem apresentar na farmácia uma ficha de referência rubricada por um responsável da LPCC, que contenha os dados do utente e o número de receitas abrangidas. O valor da despesa é colocado a crédito, sendo regularizada pela LPCC no final de cada mês. Desta forma, tendo em conta a quantidade de fármacos a que estes doentes estão expostos, e o preço associado aos mesmos, este protocolo é bastante vantajoso para os doentes oncológicos, destacando positivamente a Farmácia Machado.

3.1.6 Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes possuem uma forte ação no Sistema Nervoso Central (SNC), exigindo um maior controlo na sua distribuição, que se encontra discriminada no Decreto-Lei n.º 15/93,⁴ devido ao seu efeito psicotrópico e capacidade de dependência. Ao ceder este tipo de substâncias, é obrigatória a apresentação de uma receita médica válida e o preenchimento, por parte do farmacêutico, de informações relativas ao adquirente do medicamento e ao utente em questão. A proximidade ao IPOCFG e o protocolo com a LPCC, contribuem para uma maior afluência de doentes com necessidade

destes medicamentos à Farmácia Machado. Deste modo, a exposição frequente a estes medicamentos permitiu-me conhecer todo o processo envolvente e explicar a toma ou aplicação correta destes fármacos ao utente ou adquirente, tendo sido um ponto positivo do estágio, pois possibilitou-me obter confiança na cedência destas substâncias psicoativas.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1 Serviços farmacêuticos – administração de vacinas e injetáveis

A administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no plano nacional de vacinação é um dos serviços farmacêuticos, de promoção da saúde e bem-estar dos utentes, que pode ser prestado nas farmácias, de acordo com a Portaria n.º 97/2018.⁵ Apesar de existirem algumas solicitações, a Farmácia Machado não disponibiliza este serviço farmacêutico, que constitui uma atividade importante a nível de Saúde Pública, pelo que considero que este seja um ponto negativo.

3.2.2 Ausência de preparação de medicamentos manipulados

Um medicamento manipulado é definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”,⁶ sendo efetuados à medida do utente, tendo em conta as suas características individuais e necessidades terapêuticas. Atualmente, a Farmácia Machado não prepara este tipo de medicamentos, tendo sido uma lacuna no meu estágio.

3.2.3 Nomes comerciais e princípio ativo correspondente

Inicialmente, perante a existência de vários produtos, torna-se difícil a associação de princípios ativos a nomes comerciais. Sendo que o utente geralmente refere o nome comercial do medicamento, o conhecimento dos diferentes nomes associados ao produto é essencial na prática farmacêutica. Porém, ao longo do tempo, esta associação tornou-se intuitiva e deixou de ser uma dificuldade, permitindo-me atuar de forma mais confiante e eficaz, perante o público atual, informado e exigente.

3.3. Oportunidades

3.3.1 Participação em formações

De modo a atualizar os profissionais de saúde sobre novos produtos, ou aprofundar o conhecimento relativamente a produtos já existentes, existem diversas formações que proporcionam uma diferenciação no aconselhamento ao utente. Desta forma, foi-me dada a oportunidade de participar em formações relativas a vários produtos, tanto presencialmente

como online, que contribuíram para o meu conhecimento e assertividade, propondo ao cliente diversas opções de forma mais fundamentada e completa.

3.3.2 VALORMED

A VALORMED consiste num projeto que se compromete a gerir os resíduos das embalagens vazias e dos medicamentos fora do uso, que devem ser recolhidos e tratados adequadamente. Este projeto, resultante da colaboração entre a indústria farmacêutica, farmácias e distribuidores, disponibiliza contentores em farmácias e locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) para que o cidadão possa, de forma segura e cômoda, deixar este tipo de resíduos, considerados especiais. A Farmácia Machado participa neste projeto, incentivando e consciencializando os utentes da sua importância e da consequente diminuição do dano ambiental.⁷

3.4. Ameaças

3.4.1 Venda de MNSRM fora das farmácias

A existência de locais de venda de MNSRM fora das farmácias, assim como de artigos de higiene e dermocosmética, tem vindo a prejudicar a afluência de utentes às farmácias, impactando-as negativamente a nível económico. Geralmente, estes locais pertencem a grupos comerciais com grande poder de compra, tendo acesso a maiores descontos, permitindo-lhes praticar um preço de venda ao público (PVP) mais vantajoso para o utente. Porém, nestes estabelecimentos, não existe a formação necessária para um aconselhamento informado e completo destes produtos, o que poderá provocar consequências graves na saúde dos clientes. Adicionalmente, a existência destes locais levou erroneamente a um descrédito do trabalho realizado pelos farmacêuticos. Por outro lado, há clientes que se dirigem à farmácia de modo a obter aconselhamento farmacêutico e, posteriormente, adquirem os produtos nos locais de venda de MNSRM.

3.4.2 Medicamentos esgotados

Durante o estágio, foi recorrente a existência de medicamentos esgotados nos laboratórios e armazenistas, impedindo o utente de obter os seus medicamentos. Apesar dos clientes perceberem que o problema não era restrito à Farmácia Machado, o seu descontentamento era visível, sobretudo quando se tratava de medicação para tratamento crónico, imprescindível para o utente. Nestas situações, tentei perceber se o utente estava disposto a adquirir o fármaco correspondente de outro laboratório, o que muitas das vezes era negado, visto que estão habituados a um laboratório em específico. Porém, o genérico

também se encontrava frequentemente esgotado, não possibilitando esta troca. Caso não houvesse stock em nenhuma farmácia próxima ao utente, recomendava a marcação de uma consulta médica, de modo a obter outra solução viável para a sua situação. Este cenário ocorreu com vários medicamentos indicados para o tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2, como o Ozempic, visto que estavam a ser prescritos para combater o excesso de peso, deixando os doentes diabéticos com alternativas limitadas.

3.4.3 Constantes alterações no preço dos medicamentos

Inerente à inflação existente, o preço dos medicamentos também sofreu alterações, o que obrigou a uma adaptação e flexibilidade constante por parte dos farmacêuticos, pois foi necessário atualizar constantemente os preços no sistema SIFARMA[®]. Ademais, esta situação confunde o utente, que poderá não perceber a causa e culpar a própria farmácia pelo ocorrido.

3.4.4 Descrédito em relação aos estagiários

No início do estágio, foi perceptível a descrença de alguns utentes em relação aos estagiários, referindo a falta de experiência ou o facto de necessitarmos de mais tempo para efetuar o atendimento. Este descrédito interferiu um pouco na aprendizagem e afetou a confiança no atendimento enquanto estagiária, apesar de haver bastantes utentes que compreendiam a nossa posição. No entanto, ao longo do tempo, fui adquirindo mais experiência e confiança, o que se traduziu na redução destas situações.

3.4.5 Diferentes tipos de receita e planos de comparticipação

Atualmente, apesar da maioria das receitas serem eletrónicas, a prescrição de medicamentos por via manual é válida em situações de falência do sistema informático, inadaptação justificada do prescriptor, prescrição ao domicílio e outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês.⁸ Quando na presença de uma receita manual, é necessário verificar atentamente se o doente e o médico estão corretamente identificados, o regime de comparticipação, a inclusão da assinatura e vinheta do médico, assim como a data da prescrição. No final do atendimento, é impresso um documento de faturação no verso da receita, que inclui o número de medicamentos dispensados e o plano de comparticipação, exigindo uma assinatura do utente. Deste modo, a dispensa deste tipo de receitas é bastante propensa a erros, sendo ainda dificultada pela complexa interpretação da caligrafia do médico, tendo sido um desafio no início do estágio. Para além disso, numa receita manual, os diferentes planos de comparticipação têm de ser inseridos manualmente no sistema informático. No entanto, o facto destas receitas não serem muito recorrentes, não me permitiu consolidar da forma que pretendia todos os planos de comparticipação.

4. Casos Práticos

4.1. Caso Prático I - Contraceção de emergência

Uma jovem, na faixa etária dos 20-30 anos, dirige-se à farmácia com o intuito de adquirir a pílula do dia seguinte, dado que teve relações sexuais sem qualquer tipo de método contraceptivo nesse mesmo dia. Aparentava estar num estado de inquietação e preocupação, sendo que o primeiro passo foi acalmá-la, fazendo depois algumas questões, sempre de acordo a Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência.⁹

A utente encontrava-se a meio do ciclo menstrual, apresentando um elevado risco de gravidez, pelo que aconselhei a toma de Postinor[®], contendo 1500 microgramas do princípio ativo levonorgestrel, que atua impedindo a ovulação e a fertilização na fase de pré-ovulação.¹⁰ Informei que o medicamento deveria ser tomado assim que possível, uma vez que apresenta maior eficácia nas primeiras 12 h, e não depois das 72 h após a relação sexual. Expliquei também que, apesar de ser de toma única, no caso de ocorrerem vômitos ou diarreia nas 3 h após a toma do comprimido, deverá ser feita uma nova toma, visto que poderá não ter sido absorvido. Alertei ainda para o facto de poder haver descontrolo a nível hormonal após a toma, o que poderia levar a hemorragia. Por fim, adverti que a contraceção de emergência não deve nunca substituir a utilização de um método de contraceção regular, visto que a sua toma repetida é desaconselhada, e lembrei que o uso de preservativo apresenta a vantagem de não só prevenir a gravidez, como também evitar uma possível doença sexualmente transmissível (DST).

4.2. Caso Prático II - Diarreia

Um utente do sexo masculino solicita ajuda na farmácia, uma vez que apresenta diarreia há cerca de 1 dia, com dejeções frequentes e vômitos. Foram efetuadas várias questões, entre elas se apresentava febre ou se possuía sangue nas fezes, se tinha alguma patologia intestinal ou se ingeriu algum alimento que pudesse ter causado esta situação e se algum membro da família apresentava os mesmos sintomas, de modo a perceber se a origem era viral. O senhor respondeu negativamente a todas as questões. Como medidas não farmacológicas, aconselhei o utente a ingerir bastantes líquidos e alimentos ricos em água e a evitar a ingestão de produtos lácteos ou gordurosos. Relativamente às medidas farmacológicas, sugeri a toma de Biofast[®] saquetas, um simbiótico que repõe a flora intestinal visto conter probióticos, prebióticos e vitaminas. Este fármaco encontra-se sob a forma de pó em saquetas, devendo ser dissolvido o conteúdo de uma saqueta num copo de água a uma das refeições principais do dia, pelo menos durante 4 dias. Para além disso, aconselhei Imodium Rapid[®], um antidiarreico que contém 2

mg de cloridrato de loperamida. Referi que inicialmente devem ser tomados 2 comprimidos de uma única vez e adicionalmente 1 comprimido após cada dejeção. Informei também que o medicamento é orodispersível, devendo ser colocado na língua, e que não se deve exceder a toma diária de 8 comprimidos.¹¹ No final, indiquei que caso houvesse agravamento dos sintomas ou se não apresentasse melhorias nas próximas 48 horas, o utente deveria dirigir-se ao médico.

4.3. Caso Prático III – Micose

Um utente com cerca de 30 anos, dirige-se à farmácia com o intuito de adquirir algo que tratasse o pé de atleta. Referiu que apresentava descamação e fissuras nos espaços interdigitais dos pés, o que lhe causava alguma comichão nessa zona. O pé de atleta (tinea pedis), também designado de micose, é uma patologia provocada por um grupo de fungos, conhecido como dermatófitos, que têm a capacidade de proliferar em ambientes quentes e húmidos. Deste modo, indiquei algumas medidas não farmacológicas, como a secagem dos pés e dos espaços interdigitais após o banho com uma toalha exclusiva para o local, trocada todos os dias, ou a utilização de uma compressa descartável para tal efeito. Referi também que deve arejar os pés quando possível, de modo a evitar a transpiração, e utilizar meias de algodão que devem ser mudadas frequentemente. Relativamente ao tratamento, indiquei a utilização de Canesten[®] Unidia creme, um antifúngico que contém como substância ativa 10 mg/g de bifonazol.¹² Informei que a aplicação deve ser efetuada 1 vez por dia, de preferência à noite, durante 3 semanas, sendo fundamental realizar o tratamento até ao fim, de modo a garantir a eliminação do fungo. Aconselhei também Canesten[®] pó, que deve ser colocado diariamente no calçado e nas meias durante as 3 a 4 semanas, pois previne a reinfeção e absorve a humidade.¹³ Reforcei que caso não houvesse melhorias após o fim do tratamento, deveria consultar o médico. Como adjuvante ao tratamento, recomendei a lavagem do local com um antisséptico, como Betadine[®] espuma, de forma a manter uma boa higiene da zona infetada.

4.4. Caso Prático IV – Tosse produtiva

Uma senhora, com cerca de 40 anos, deslocou-se à farmácia pois manifestava tosse abundante e dor de garganta, solicitando o xarope Levotuss, que costumava usar. Comecei por perguntar qual era o tipo de tosse, seca ou produtiva, ao que a cliente respondeu que se tratava de uma tosse profunda envolvendo expectoração. A utente referiu também que, ao nível da garganta, sentia apenas uma ligeira irritação, mas receava a sua evolução. Questionei ainda se a senhora era diabética ou asmática, obtendo resposta afirmativa para o primeiro caso. Como tal, esclareci-a relativamente à indicação de Levotuss, um antitussígeno que contém

Levodropropizina como substância ativa, devendo apenas ser utilizado em situações de tosse seca e irritativa.¹⁴ Para além disso, este xarope contém sacarose não sendo apropriado para utentes diabéticos. Deste modo, aconselhei a toma diária de 1 comprimido efervescente de Fluimucil, constituído por 600 mg de acetilcisteína, que atua como mucolítico, fluidificando as secreções mucosas sem aumentar o seu volume, e facilita a expectoração, através da ativação do epitélio ciliado.¹⁵ Relativamente à irritação na garganta, indiquei pastilhas Strepisils de limão sem açúcar, recomendadas em situações de garganta dolorosa, irritada ou seca. Estas pastilhas contêm na sua composição 1,2 mg de álcool diclorobenzílico e 0,6 mg de amilmetacresol, dois antissépticos que atuam no combate a infeções virais ou bacterianas, possuindo ação antisséptica, antibacteriana e suavizante. Reforcei ainda a necessidade de ingestão abundante de líquidos, como medida não farmacológica, de forma a facilitar a ação mucolítica e acelerar o processo de recuperação.

4.5. Caso Prático V – Herpes labial

Um jovem, que aparentava estar na faixa etária dos 20 anos, solicita na farmácia algo para uma lesão no lábio superior, que tinha surgido nesse mesmo dia. Adicionou que sentia ardor e prurido e era visível vermelhidão e inchaço na zona afetada. Deste modo, perguntei se era a primeira vez que apresentava este tipo de lesão, ao que o jovem respondeu que já tinha ocorrido anteriormente. Referi que provavelmente se tratava de herpes labial, ocasionado pelo vírus herpes simplex tipo I (HSV-1), que geralmente evolui para a forma de uma ou mais vesículas. Expliquei ainda que este vírus, após a primeira infeção, encontra-se latente, sendo reativado em situações de *stress*, doença, exposição solar, entre outros.

Apesar de não haver cura, o tratamento eficaz reduz a duração do herpes labial, nomeadamente através da utilização do princípio ativo aciclovir. Como tal, indiquei a utilização de Zovirax Duo[®] creme, recomendado nos primeiros sintomas, que contem 50 mg/g de aciclovir e 10 mg/g de hidrocortisona, permitindo uma dupla ação antiviral e anti-inflamatória, sendo que esta última substância atua impedindo o aparecimento da lesão ulcerosa. Referi que aplicação do creme deve ser realizada 5 vezes ao dia, durante o período de 5 dias, e que se os sintomas persistirem após os 5 dias de tratamento, deveria consultar o médico.¹⁶ Uma vez que se trata de um vírus, adverti também para situações de contágios, devendo evitar beijar ou partilhar objetos que possam transportar o vírus, evitar tocar nas lesões de modo a não as alastrar e lavar corretamente as mãos antes e depois da aplicação do creme.

5. Conclusão

O estágio curricular em Farmácia Comunitária é claramente uma etapa fundamental na formação académica de um farmacêutico, possibilitando a aplicação dos conhecimentos teóricos na prática farmacêutica e a aquisição de novas competências. O estagiário é incluído em todas as funções e atividades da farmácia, permitindo, para além do contacto direto com o utente, obter noções relativas à gestão e organização de uma farmácia. Apesar da inicial insegurança, a prática adquirida ao longo do estágio permitiu-me obter confiança no atendimento ao balcão, contribuindo para a otimização da abordagem ao utente e o estabelecimento de uma relação de confiança com este.

A farmácia comunitária é uma área desafiante e complexa, exigindo ao farmacêutico uma aprendizagem contínua, de modo a responder prontamente e diariamente a todas as necessidades do utente. A realização deste estágio foi uma etapa bastante enriquecedora, que me permitiu compreender a importância e o impacto do farmacêutico na sociedade e na saúde pública, devido à sua disponibilidade e proximidade ao utente.

Esta experiência foi possível graças à equipa da Farmácia Machado, que me transmitiu valores essenciais à prática farmacêutica, tais como o espírito de equipa, a simpatia e o profissionalismo, sendo visível a genuína preocupação e priorização do bem-estar do utente. Termino agradecendo uma vez mais a esta equipa, por todos os ensinamentos e partilhas.

6. Referências Bibliográficas

1. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - **Lei n.º 131/2015 de 4 de setembro**. Diário da República n.º 173/2015, Série I, 2015. [Consult. 15 mar. 2023]. Disponível em: <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2015/09/17300/0701007048.pdf>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A farmácia comunitária – Farmácia Comunitária – Áreas Profissionais** – Ordem dos Farmacêuticos. [Consult. 26 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 7/2011, de 10 de janeiro**. Diário da República n.º 6/2011, Série I, 2011. [Consult. 5 abr. 2023]. Disponível em: <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2011/01/00600/0017800180.pdf>
4. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - **Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro**. Diário da República n.º 18, Série I-A, 1993. [Consult. 17 abr. 2023]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/068-DL_15_93_VF.pdf/b0a06f75-17d6-448c-99fb-3f146bccae01
5. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - **Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril**. Diário da República n.º 69/2018, Série I, 2018. [Consult. 20 abr. 2023]. Disponível em: <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2018/04/06900/0155601557.pdf>
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho** - Diário da República n.º 129, Série I-B, 2004. [Consult. 28 abr. 2023]. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2004/06/129b00/34413445.pdf>
7. VALORMED - **Quem somos – Posicionamento** [Consult. 3 mai. 2023]. Disponível em: <https://valormed.pt/quem-somos/posicionamento/>
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho**. Diário da República n.º 144/2015, Série I, 2015. [Consult. 7 mai. 2023]. Disponível em: <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2015/07/14400/0503705043.pdf>
9. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **BOAS PRÁTICAS DE FARMÁCIA COMUNITÁRIA: Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência**. (2015). [Consult. 21 mai. 2023]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_especifica_sobre_a_intervenc_ao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf

10. **INFARMED - Resumo das Características do Medicamento – Postinor.**
[Consult. 25 mar. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
11. **INFARMED - Resumo das Características do Medicamento - Imodium Rapid.**
[Consult. 2 abr. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
12. **INFARMED - Resumo das Características do Medicamento - Canesten Unidia**
[Consult. 12 abr. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
13. **INFARMED - Resumo das Características do Medicamento - Canesten Pó Cutâneo.** [Consult. 12 abr. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
14. **INFARMED - Resumo das Características do Medicamento – Levotuss.**
[Consult. 17 abr. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
15. **INFARMED - Resumo das Características do Medicamento – Fluimucil.**
[Consult. 20 abr. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
16. **INFARMED - Resumo das Características do Medicamento – Zovirax Duo.**
[Consult. 26 abr. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

PARTE II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Pharmilab



Lista de Abreviaturas

CIR - *Cosmetic Ingredient Review*

CosIng - *Cosmetic Ingredient Database*

CPNP - *Cosmetic Products Notification Portal*

CPSR - *Cosmetic Product Safety Report*

ECHA - *European Chemical Agency*

EMA - *European Medicines Agency*

HMPC - *Committee on Herbal Medicinal Products*

MICF - *Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas*

NICNAS - *National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme*

PIF - *Product Information File*

SCCS - *Scientific Committee on Consumer Safety*

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) fornece um conjunto de aptidões e conhecimentos que permitem aos futuros farmacêuticos seguirem uma variedade de saídas profissionais. Apesar do foco principal ser o medicamento, o setor farmacêutico está em constante expansão, abrangendo também outros mercados, como a área dos produtos cosméticos, cada vez mais relevante na sociedade.

Um produto cosmético define-se como qualquer substância ou mistura de substâncias que irá entrar em contacto com a parte externa do corpo humano, ou seja, a epiderme, sistema piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais, ou em contacto com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de limpar, perfumar, modificar o aspeto, proteger, manter em bom estado ou corrigir odores.¹ Como tal, estes produtos carecem de legislação de modo a garantir a máxima segurança e qualidade para o consumidor.

O estágio curricular na Pharmilab permitiu-me explorar a versatilidade da profissão farmacêutica, visto ser uma empresa de consultoria especializada em Assuntos Regulamentares e Controlo de Qualidade para o setor de Dispositivos Médicos, Cosméticos, Biocidas, Suplementos Alimentares e Químicos.² O meu estágio foi direcionado para a vertente dos Assuntos Regulamentares no mercado cosmético, o que possibilitou a aquisição de novas competências e conhecimentos importantes para o meu futuro profissional, incluindo um forte espírito crítico e analista. O presente relatório está estruturado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), de forma a analisar as atividades e conhecimentos adquiridos durante o estágio na Pharmilab, compreendido entre 2 de maio e 28 de julho.

2. Análise SWOT

A análise SWOT constitui uma ferramenta de gestão amplamente utilizada por empresas, pois possibilita a obtenção de objetivos e de estratégias. Com recurso a esta análise, o presente relatório identificará pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) durante a realização do estágio, diferenciando o ambiente interno (Pontos Fortes e Pontos Fracos), que inclui aspetos integrantes da empresa que influenciaram o estágio, do ambiente externo (Oportunidades e Ameaças), constituído por fatores externos à organização.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1 Equipa multidisciplinar e recetiva

A Pharmilab é constituída por uma equipa multidisciplinar e dinâmica de excelentes profissionais, que se demonstrou bastante recetiva à integração de novos estagiários, manifestando um grande espírito de entreatajuda. Deste modo, foi possível obter uma aprendizagem mais eficaz e contínua, através da transmissão de conhecimentos e orientação na execução de tarefas de forma explícita e coerente, tendo sido prontamente esclarecidas todas as minhas dúvidas. O facto de existir uma grande proporção de mestres em ciências farmacêuticas na equipa, principalmente na área de Assuntos Regulamentares, vertente para a qual o meu estágio foi direccionado, permitiu um melhor acompanhamento e apoio, visto os mesmos reconhecerem os conhecimentos adquiridos ao longo do curso e as lacunas na formação relativas a esta área.

2.1.2 Autonomia e espírito crítico

Ao longo do estágio, nas diversas tarefas que desempenhei, fui incentivada a trabalhar de forma autónoma e consciente, com um espaço de trabalho próprio e um computador à minha disposição, tendo o apoio e supervisão por parte da equipa sempre que necessário. Desta forma, desenvolvi algumas competências essenciais, como o espírito crítico e o sentido de responsabilidade, adaptando-me prontamente aos diferentes trabalhos propostos, tendo sido uma mais-valia para o meu futuro profissional.

2.1.3 Contacto com informação e documentação científica e regulamentar

O estágio curricular em consultoria regulamentar na área da indústria cosmética, permitiu-me compreender todos os processos integrantes da colocação de um produto cosmético no mercado, que engloba desde a formulação à notificação do mesmo. Inicialmente, através da elaboração do perfil toxicológico, procede-se à avaliação de cada ingrediente expresso no produto, de modo a garantir a sua segurança. Esta avaliação é realizada com recurso a várias bases de dados e respetivos documentos associados, tais como *European Chemical Agency (ECHA)*, *Cosmetic Ingredient Review (CIR)*, *National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS)*, *Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS)*, *Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)* da *European Medicines Agency (EMA)* e *Cosmetic Ingredient Database (CosIng)*, podendo também ser completada com informação pertinente retirada de artigos científicos. Posteriormente, dado que vários ingredientes não são permitidos ou apresentam restrições na União Europeia, é realizada a revisão da formulação,

de modo a certificar a conformidade com o Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho.¹ É também essencial a consulta do documento *THE SCCS NOTES OF GUIDANCE FOR THE TESTING OF COSMETIC INGREDIENTS AND THEIR SAFETY EVALUATION*, averiguando a utilização previsível do produto cosmético e a consequente exposição ao mesmo, eliminando possíveis riscos associados à sua utilização.³ Outro procedimento importante é a revisão do rótulo, que deve conter componentes obrigatórios, de modo a fornecer indicações essenciais e oportunas ao consumidor. Após toda esta pesquisa e análise, se forem conferidas todas as etapas anteriores, a Pessoa Responsável, que para muitos dos clientes é a própria Pharmilab, deve notificar o produto cosmético no *Cosmetic Products Notification Portal* (CPNP), antes da respetiva colocação no mercado.⁴ O CPNP consiste num portal a nível da União Europeia, que permite a disponibilização de informação às Autoridades Competentes e aos Centros Europeus de Controlo de Venenos, sendo bastante importante a veracidade das informações aqui transmitidas. Desta forma, a perceção de todas estas etapas regulamentadas na colocação de um produto cosmético no mercado, revelou-se uma ferramenta essencial para a minha formação nesta área e permitiu-me correlacionar todos os procedimentos envolventes.

2.1.4 Cosmedesk®

A Pharmilab utiliza o Cosmedesk®, um *software* capaz de armazenar toda a informação relativa ao produto cosmético, desde matérias-primas e respetivos ingredientes, incluindo o seu perfil toxicológico, e documentos essenciais que comprovem a segurança do produto. Quando todos os dados estão devidamente preenchidos, o Cosmedesk® tem a capacidade de gerar documentos como o *Cosmetic Product Safety Report* (CPSR) e o *Product Information File* (PIF). Existem vários ingredientes em comum em diferentes produtos, pelo que a seleção de informação é otimizada com o uso desta plataforma, permitindo diminuir o tempo requerido para tal tarefa. Adicionalmente, este *software* é bastante intuitivo e eficiente, sendo um grande apoio ao trabalho diário dos colaboradores, verificando ainda a conformidade do produto cosmético com o Regulamento Europeu de Cosméticos (EC) n.º 1223/2009.¹

2.2. Pontos Fracos

2.2.1 Duração do Estágio

A curta duração do estágio curricular nesta área destaca-se como um ponto fraco, uma vez que a abordagem e o aprofundamento dos diversos conceitos requerem diversas etapas e tempo de aprendizagem. No início do estágio, foi-me elucidado todo o processo que envolve a realização do perfil toxicológico dos ingredientes. Contudo, a elaboração desta tarefa

prolongou-se durante o estágio, pois existem muitas situações divergentes, sendo necessário prática para perceber qual a informação pertinente a retirar e analisar. Desta forma, restou-me pouco tempo para a realização das restantes tarefas, que apenas aprofundei no final do estágio.

2.2.2 Trabalho Dependente de Clientes

Numa consultora, o trabalho está diretamente dependente da quantidade de clientes e dos serviços requisitados pelos mesmos. Consequentemente, apesar de ter sempre alguma tarefa atribuída relacionada ao perfil toxicológico dos ingredientes, a quantidade de tarefas diferentes que me propunham estava correlacionada à existência de uma maior afluência de clientes e de serviços.

2.3. Oportunidades

2.3.1 Contacto com a língua inglesa

O inglês, atualmente considerado a linguagem universal, é também a língua padrão utilizada no universo da tecnologia e da ciência. Desta forma, ao longo do estágio, contactei diariamente com esta língua através de documentos regulamentares, artigos científicos, bases de dados e em grande parte da restante documentação, inclusive através da tradução de rótulos e embalagens referentes a produtos cosméticos, de modo a serem colocados na União Europeia. A elaboração do perfil toxicológico dos ingredientes requer uma análise bastante extensa da literatura inglesa disponível, sendo necessário retirar a informação que mais se adequa à garantia da segurança do ingrediente respetivo, pelo que o conhecimento da língua inglesa e de termos característicos desta indústria facilita bastante esta tarefa. Apesar de já ter um conhecimento prévio nesta língua universal, o estágio curricular permitiu-me contactar com novos termos e aprofundar as minhas capacidades de interpretação e de escrita.

2.3.2 Constante atualização da legislação

A constante atualização da legislação é patente na área regulamentar, podendo levar à reformulação ou reprovação de produtos inicialmente concordantes com os regulamentos. Deste modo, é fundamental estar atento às novas atualizações e restrições, antecipando os clientes das alterações decorrentes, para que sejam realizadas no prazo estabelecido. Recentemente, foi publicado o Regulamento Europeu (EC) n.º 2023/1545, que vem alterar o Regulamento (EC) n.º 1223/2009 no que diz respeito à rotulagem de fragrâncias alergénicas em produtos cosméticos. Esta atualização estabeleceu a adição de 56 fragrâncias alergénicas para as quais é obrigatório rotulagem individual caso a sua concentração exceda 0,001% em

produtos não enxaguados e 0,01% em produtos enxaguados,⁵ de forma a promover produtos cosméticos mais seguros e transparência aos consumidores. Como tal, é visível a importância deste setor e do papel do farmacêutico no mercado dos produtos cosméticos.

2.3.3 Realização de estágio curricular em diversas áreas

O MICF apresenta um extenso leque de saídas profissionais, sendo um curso bastante abrangente e multidisciplinar. Para além disso, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra possibilita a realização de estágios curriculares em diversas áreas, incluindo Indústria Farmacêutica e Assuntos Regulamentares, permitindo aprofundar o conhecimento nestes mercados e obter experiência profissional diferenciada.

2.4. Ameaças

2.4.1 Ausência de informação científica adequada

Como já referido, a avaliação toxicológica de cada ingrediente, indispensável para suportar a segurança do produto, é realizada a partir de diversas bases de dados, sendo necessária informação completa relativa às características do respetivo ingrediente. Porém, alguns ingredientes ainda não se encontram avaliados pelas entidades mencionadas anteriormente, como o CIR, a ECHA ou o SCCS, principalmente quando se trata de extratos de plantas. Nestes casos, é realizada uma pesquisa exaustiva de artigos científicos que agreguem informação pertinente, sendo que frequentemente continua a haver falta de dados essenciais ao perfil de segurança. Consequentemente, recorre-se à extrapolação de informação de ingredientes semelhantes ou informa-se que não existe informação relativa a um determinado parâmetro, o que não é o ideal, pelo que considero a falta de informação uma ameaça.

2.4.2 Poucos conhecimentos adquiridos nesta área durante o MICF

Apesar da supracitada multidisciplinaridade do MICF, o setor regulamentar relativo aos produtos cosméticos é pouco explorado ao longo do curso. Os conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares “Assuntos Regulamentares do Medicamento” e “Dermofarmácia e Cosmética” foram essenciais para a realização do estágio. Contudo, senti algumas lacunas, em particular na interpretação do Regulamento (CE) n.º 1223/2009 que me acompanhou diariamente na Pharmilab.¹ Deste modo, considero importante o aprofundamento dos conceitos relativos à regulamentação destes produtos, uma vez que o farmacêutico tem um papel proeminente neste setor.

3. Conclusão

O estágio curricular constitui uma oportunidade de contactar com a realidade profissional em âmbito académico, pelo que o estágio em áreas diversificadas do setor farmacêutico representa uma mais-valia para o futuro profissional dos estudantes.

O estágio na Pharmilab foi essencial para desenvolver diversas competências necessárias para a minha prosperidade no mercado de trabalho. Os produtos cosméticos são uma parte integrante do dia-a-dia do cidadão comum, sendo fundamental a regulamentação deste mercado. Deste modo, o contacto permanente com a legislação, permitiu-me compreender o importante e complexo processo de introdução no mercado de um produto cosmético, que deverá assegurar uma qualidade e segurança incontestável. Considero que este estágio foi uma experiência bastante enriquecedora a nível profissional e pessoal, sendo que a equipa da Pharmilab, constituída por profissionais dedicados e competentes, foi essencial neste percurso. Por fim, deixo uma vez mais o meu profundo agradecimento a toda a equipa da Pharmilab, por todos os ensinamentos e partilhas.

4. Referências Bibliográficas

1. UNIÃO EUROPEIA - **Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos.** Jornal Oficial da União Europeia. [Consult. 27 jun. 2023]. Disponível em: <https://eurlex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=OJ:L:2009:342:TOC>
2. PHARMILAB - **Pharmilab - Consultores de Marcas de Beleza.** [Consult. 29 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.pharmilab.com/?lang=pt>
3. EUROPEAN COMMISSION: THE SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY - **The SCCS Notes Of Guidance For The Testing Of Cosmetic Ingredients And Their Safety Evaluation: 10th revision.** [Consult. 10 jul. 2023]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_224.pdf
4. INFARMED - **Cosméticos – Colocação no mercado e registo.** [Consult. 18 jul. 2023]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos/colocacao-no-mercado>
5. UNIÃO EUROPEIA - **Regulamento (UE) 2023/1545 da Comissão de 26 de julho de 2023. Jornal Oficial da União Europeia.** [Consult. 21 jul. 2023]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023R1545>

PARTE III

Monografia

“O Envolvimento da Inflamação na Depressão Major”

Lista de Abreviaturas

25(OH)D - 25-hidroxivitamina D3

5-HT - Serotonina (5-hidroxitriptamina)

AA - Ácido araquidónico

AAS - Ácido acetilsalicílico

ACTH - do inglês *Adrenocorticotropic hormone*

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroides

AMPA - Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

BDNF - Fator neurotrófico derivado do cérebro

BHE - Barreira hematoencefálica

COX - Cicloxigenase

CRH - do inglês *Corticotropin-releasing hormone*

DAMPs - do inglês *Damage-associated molecular patterns*

DHA - Ácido docosahexaenóico

DM - Depressão major

DMS-V - do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition)*

DRT - Depressão resistente ao tratamento

EPA - Ácido eicosapentaenóico

ERN - Espécies reativas de nitrogénio

ERO - Espécies reativas de oxigénio

GSK3 - Cinase 3 da sintase do glicogénio

HAM-D - Escala de Avaliação de *Hamilton* para Depressão

HMG-CoA - 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A

HPA - Hipotálamo-pituitária-adrenal

IDO - Enzima indolamina 2,3-dioxigenase

IFN- γ - Interferon-gama

ILs - Interleucinas

ISRS - Inibidores seletivos da recaptção de serotonina

KMO - Quinurenina monooxigenase

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

LPS - Lipopolissacarídeo

MAPK/ERK - do inglês *Mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinase*

mRNA - Ácido ribonucleico mensageiro

mTOR - Proteína alvo da rapamicina em mamíferos

NAC - N-acetilcisteína

NF-κB - Fator de transcrição nuclear *Kappa B*

NMDA - N-metil-D-aspartato

NO - Óxido nítrico

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAI-1 - Inibidor-1 do ativador do plasminogênio

PAMPs - do inglês *Pathogen-associated molecular patterns*

PCR - Proteína C-reativa

PCR-as - Proteína C-reativa de alta sensibilidade

PGE2 - Prostaglandinas E2

PI3K-AKT - do inglês *Phosphoinositide 3-kinase / protein kinase B*

PPARγ - do inglês *Peroxisome proliferator activated receptor γ*

PRRs - do inglês *Pattern recognition receptors*

PUFAs - Ácidos gordos polinsaturados

RGs - Recetores de Glucocorticoides

RVDs - Recetores de vitamina D

Ser9 - Resíduo 9 da serina

SNC - Sistema nervoso central

SSI - Escala de Ideação Suicida

TDM - Transtorno depressivo major

Th1 - *T helper 1*

Th17 - *T helper 17*

TLRs - do inglês *Toll like receptors*

TNFs - Fatores de necrose tumoral

TNF-α - Fator de necrose tumoral-α

tPA - do inglês *Tissue plasminogen activator*

TRP - Triptofano

Tyr216 - Resíduo 216 da tirosina

Resumo

A depressão major (DM) é um transtorno mental prevalente, envolvendo sintomas como humor depressivo e perda de interesse pela maioria das atividades. Devido ao seu amplo impacto económico e social, esta doença é classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o maior contribuinte de incapacidade global.

O uso de antidepressivos convencionais não apresenta eficácia em cerca de um terço dos doentes, sendo fundamental a compreensão integral da fisiopatologia da DM, encarada como multifatorial e complexa, de modo a clarificar todos os mecanismos associados. Uma das teorias que se tem revelado cada vez mais consensual, é o envolvimento da inflamação na fisiopatologia deste transtorno, incluindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, a ativação da microglia, a disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), o metabolismo do triptofano, a ação pró-inflamatória da cinase 3 da sintase do glicogénio (GSK3) e a disbiose intestinal. Consequentemente, têm surgido várias estratégias anti-inflamatórias que representam uma nova perspetiva de tratamento para o subgrupo de doentes em que os processos inflamatórios estão subjacentes à doença.

A presente dissertação tem como objetivo analisar os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a inflamação atua na DM, evidenciando novas estratégias terapêuticas que modulam direta ou indiretamente a resposta inflamatória, tendo em consideração ensaios clínicos recentes que comprovem a sua eficácia.

Palavras-chave: Depressão major, sistema imune, inflamação, citocinas, terapêuticas anti-inflamatórias.

Abstract

Major depression is a prevalent mental disorder, involving symptoms such as depressed mood and loss of interest in most activities. Due to its wide-ranging economic and social impact, this illness is classified by the World Health Organization as the most significant contributor to global disability.

The use of conventional antidepressants is ineffective in around a third of patients, therefore it is essential to fully understand the pathophysiology of major depression, which is seen as multifactorial and complex, to clarify all the associated mechanisms. One of the theories that has become increasingly consensual, is the involvement of inflammation in the pathophysiology of this disorder, including the production of pro-inflammatory cytokines, the microglia activation, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction, the tryptophan metabolism, the pro-inflammatory action of glycogen synthase kinase 3 and intestinal dysbiosis. As a result, various anti-inflammatory strategies have emerged representing a new treatment perspective for the subgroup of patients in whom inflammatory processes underlie the disease.

The present dissertation aims to analyse the physiopathological mechanisms through which inflammation acts in DM, highlighting new therapeutic strategies that directly or indirectly modulate the inflammatory response, considering recent clinical trials that prove their efficacy.

Keywords: Major depression, immune system, inflammation, cytokines, anti-inflammatory therapies.

I. Introdução

A DM insere-se na categoria de transtorno depressivo, sendo também designada de transtorno depressivo major (TDM), e constitui um dos distúrbios mentais mais prevalentes.¹ A depressão afeta cerca de 300 milhões de pessoas, o que corresponde a 4,4% da população mundial, apresentando maior prevalência no género feminino (5,1%) relativamente ao género masculino (3,6%). Deste modo, a depressão é classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o maior contribuinte de incapacidade global por prejudicar severamente a aptidão psicossocial do ser humano.² Adicionalmente, tem ainda um forte impacto económico, tornando-se uma grande preocupação a nível de saúde pública.³ De acordo com a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), um episódio depressivo major é caracterizado por um período mínimo de 2 semanas, no qual o indivíduo apresenta um humor depressivo ou perda de interesse ou prazer pela maioria das atividades. Poderão ainda estar presentes sintomas tais como insónia ou fadiga, sentimento de inutilidade ou culpa, alterações no apetite ou peso e ideias suicidas,¹ o que faz desta doença a principal causa de morte por suicídio, atingindo, aproximadamente, 800 mil mortes por ano.² Os episódios são considerados recorrentes quando existe um espaçamento de, pelo menos, 2 meses sucessivos entre os episódios e durante esse período não sejam correspondidos os critérios para um episódio depressivo major.¹ Além disso, doentes que experienciem episódios depressivos recorrentes, apresentam uma probabilidade cada vez mais reduzida de regressarem a um estado neuronal normal.⁴

Atendendo a este cenário, torna-se crucial a compreensão da fisiopatologia da DM, a qual se tem revelado cada vez mais complexa e multifatorial.⁵ Alegadamente, existem diversos mecanismos fisiopatológicos associados, mas nenhum modelo único clarifica integralmente todos os eventos da doença.³ Nos últimos 20 anos, têm surgido evidências crescentes de que a ativação do sistema imune, envolvendo aumento de marcadores inflamatórios, está relacionada com a etiologia do TDM.^{6;7} Tal descoberta poderá favorecer o tratamento do subgrupo de pacientes em que os processos inflamatórios estão subjacentes à doença, devido ao potencial papel de estratégias terapêuticas anti-inflamatórias.⁷ Deste modo, a presente dissertação pretende explorar o papel da inflamação na fisiopatologia da DM, evidenciando os diferentes mecanismos pelos quais esta atua, e exibir novas estratégias anti-inflamatórias, já analisadas em ensaios clínicos, que poderão ter uma influência exponencial na qualidade de vida destes doentes.

2. Fisiopatologia da DM

A primeira hipótese formulada para fundamentar a patogênese da depressão foi a teoria das monoaminas, que caracteriza a doença como uma redução da disponibilidade de neurotransmissores monoamina, com consequente diminuição da neurotransmissão serotoninérgica, noradrenérgica e dopaminérgica no sistema nervoso central (SNC).^{8;9} O uso de medicamentos antidepressivos, que atuam aumentando a disponibilidade das monoaminas, faz parte das diretrizes atuais do tratamento da DM, sendo que o tratamento de primeira linha recai sobre os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Porém, tal intervenção não é completamente eficaz, dado que cerca de um terço dos pacientes não responde ao tratamento, dispondo de depressão resistente ao tratamento (DRT). Esta fração sugere a existência de outros mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DM,^{5;7} pelo que atualmente têm sido apontados novos fatores desencadeantes como o *stress*, a suscetibilidade genética, a inflamação, entre outros. Apesar de nenhuma destas teorias conseguir esclarecer totalmente a fisiopatologia deste transtorno, existem vias e mecanismos comuns entre elas, indicando uma interdependência multifatorial, consoante o fator desencadeante, o que clarifica a existência de vários subtipos de DM.¹⁰

A influência da inflamação na DM é suportada por inúmeros estudos que demonstram uma desregulação imunológica, com aumento de biomarcadores pró-inflamatórios, na generalidade dos doentes resistentes ao tratamento, existindo interações entre o SNC e o sistema imunológico.^{5;7} Para além disso, verifica-se ainda uma elevada taxa de prevalência de DM em pacientes com doenças autoimunes, como esclerose múltipla e artrite reumatoide, e doenças inflamatórias crônicas, tais como a doença cardiovascular.^{6;11} Deste modo, é essencial entender quais as vias imunológicas que poderão contribuir para o desenvolvimento deste transtorno, de modo a fornecer alternativas ao tratamento destes doentes.⁷

3. Inflamação na fisiopatologia da DM

A inflamação consiste num mecanismo de defesa, gerado pelo sistema imunológico, quando exposto a estímulos nocivos, como agentes patogénicos, *stress* ou células danificadas.¹² O sistema imunológico pode ser dividido em imunidade inata e imunidade adaptativa, consoante a resposta produzida. A primeira linha de defesa contra os estímulos nocivos consiste na imunidade inata que, ao vigiar constantemente a área envolvente, deteta sinais exógenos ao organismo através de recetores de reconhecimento padrão (*Pattern recognition receptors*, PRRs), tal como os recetores do tipo Toll (*Toll like receptors*, TLRs).¹³ Os PRRs têm a capacidade de identificar padrões moleculares associados a agentes patogénicos (*pathogen-*

associated molecular patterns, PAMPs), essenciais à sobrevivência dos microrganismos. Um exemplo destes padrões moleculares é a endotoxina lipopolissacarídeo (LPS), presente na membrana externa de bactérias gram-negativas, reconhecida pelo TLR-4. Adicionalmente, os PRRs também reconhecem padrões moleculares associados a danos (*Damage-associated molecular patterns*, DAMPs), que representam sinais endógenos de dano tecidual ou celular.¹⁴ Na presença destes padrões, as células da imunidade inata libertam mediadores da inflamação, como citocinas, de modo a suprimir o agente patogénico. Em contrapartida, a imunidade adaptativa, que envolve a produção de anticorpos e a formação de linfócitos T específicos de antígeno, corresponde a uma resposta mais demorada, pois depende da diferenciação e proliferação de células B e células T, respetivamente. Como tal, a resposta imune adaptativa tem a vantagem de ser específica para o antígeno e encarrega-se da memória imunológica, fundamental em caso de reexposição a esse mesmo antígeno.¹³

Geralmente, no decorrer de uma resposta inflamatória aguda, a infeção ou lesão local é minimizada e a homeostase restaurada através de respostas anti-inflamatórias e imunossupressoras.¹² Contudo, a ativação excessiva e sustida no tempo do sistema imunológico despoleta uma resposta inflamatória crónica, potencialmente contribuindo para a ocorrência de danos teciduais ou doenças.¹¹ Existe uma relação bidirecional entre a imunidade periférica e central, sendo que a neuroinflamação poderá ser causada localmente ou indiretamente, como resultado de uma infeção na periferia.¹⁵

3.1. Aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias

As citocinas representam um extenso grupo de proteínas que regulam a resposta imunológica, englobando interleucinas (IL), fatores de necrose tumoral (TNFs), linfocinas, interferões e quimiocinas, caracterizadas por diferentes funções especializadas.^{6: 16} Estas moléculas são maioritariamente segregadas por células imunes, tais como linfócitos, macrófagos e monócitos, e ainda astrócitos e microglia, no SNC. Geralmente são divididas em citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), a interleucina-1 β (IL-1 β), o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e o interferon-gama IFN- γ , que facilitam uma resposta inflamatória, ou citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-4 (IL-4) e a interleucina-10 (IL-10), que a inibem.¹⁷

Vários estudos demonstram uma desregulação do nível de citocinas em doentes com DM em comparação com grupos controlo, reforçando a teoria que a depressão poderá ser desencadeada pela ativação excessiva do sistema imunológico, resultando num desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. Porém, existe ainda muita

heterogeneidade nos resultados dos diferentes estudos e meta-análises.^{18; 19; 20} Recentemente, Wei Zou e colegas detetaram um aumento dos níveis de IL-1 β , IL-10 e TNF- α e uma redução dos níveis de IL-8 em pacientes com TDM.¹⁸ Relativamente a duas meta-análises, abrangendo diversos estudos, denotou-se um visível aumento dos níveis de IL-6, TNF- α e do recetor solúvel de IL-2.^{19; 20} A fortalecer esta teoria, proteínas de fase aguda positivas, como a proteína C-reativa (PCR), cuja produção é aumentada por citocinas pró-inflamatórias, também se demonstraram aumentadas nesta patologia.^{7; 21} Apesar da heterogeneidade dos estudos, que poderá ser explicada através de diferentes fatores, como idade, índice de massa corporal ou tabagismo, é visível a predominância de citocinas pró-inflamatórias em doentes com DM.²⁰

3.2. Ativação da microglia

Apesar de o cérebro já ter sido apontado como um órgão imunoprivilegiado, as citocinas periféricas têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE).¹⁷ Este acesso é possível devido a algumas vias hipotéticas, como a passagem através dos órgãos circunventriculares e do plexo coroide, onde existe vazamento da BHE, ou mediante transporte ativo saturável das citocinas, por um transportador situado nesta barreira. Existe também a hipótese das citocinas se ligarem a recetores agregados a fibras nervosas aferentes periféricas, transferindo sinais a regiões específicas do cérebro ou ainda ocorrer a ativação de células endoteliais que recobrem a vasculatura cerebral, libertando mediadores inflamatórios.⁷ As citocinas pró-inflamatórias, ao atingirem o cérebro, ativam a microglia e astrócitos através da estimulação do fator de transcrição nuclear *Kappa B* (NF- κ B).²² No entanto, esta ativação da microglia pode também ser gerada diretamente no cérebro, através de *stress* prolongado ou outros processos locais.⁷

A microglia inclui células imunes especializadas, residentes no SNC, que representam cerca de 7 a 10% das células cerebrais. Para além das funções de neurovigilância e neuroproteção, possuem ainda atividade fagocítica, idêntica à dos macrófagos periféricos.^{17; 23} Perante condições fisiológicas, a microglia apresenta morfologia ramificada, vigiando constantemente o parênquima cerebral, de forma a manter a sua homeostase. Porém, em resposta a estímulos já mencionados, a microglia é ativada, o que poderá resultar em dois estados de polarização, o fenótipo M1, tipicamente ativado, e o fenótipo M2, correspondente a uma ativação alternativa.²³ O fenótipo M1 é intitulado de microglia pró-inflamatória, visto produzir mediadores inflamatórios, como citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, prostaglandinas E2 (PGE2) e óxido nítrico (NO), favorecendo a disfunção do sistema neurotrófico.^{24; 25} A consequente produção de TNF- α provoca apoptose microglial e

degeneração do hipocampo, área que tem sido apontada como uma das mais afetadas nesta patologia, em conjunto com o córtex frontal e o hipotálamo. Adicionalmente, a microglia M1 apresenta uma morfologia alterada, de forma amebóide, com prolongamentos curtos e espessos.^{23; 25} Relativamente ao fenótipo M2, reconhecido como neuroprotetor, este gera mediadores anti-inflamatórios, nomeadamente IL-4, IL-10 e TGF- β , de modo a limitar o dano derivado da neuroinflamação. Zhao Q e colegas denotaram que, na depressão, existe uma expressão exacerbada de marcadores do fenótipo M1 enquanto os marcadores do fenótipo M2 estão minimizados.²⁵ A ativação da microglia M1 gera, portanto, excitotoxicidade e stress oxidativo no SNC, com diminuição da neurogénese hipocampal e da secreção de fatores neurotróficos, contribuindo para a neuroinflamação manifestada neste transtorno.^{22; 24}

3.3. Stress e disfunção do eixo HPA

O stress crónico está intimamente ligado ao desenvolvimento de depressão, visto poder desencadear alterações fisiopatológicas a nível endócrino e neuroimune, principalmente quando relacionado com sentimentos de ameaça ou rejeição social, ou perda interpessoal.^{26;} ²⁷ Na presença de stress, de forma a repor a inflamação a níveis basais, o eixo HPA, que tem um efeito imunossupressor, é ativado. Este efeito é resultante da libertação de glucocorticoides, predominantemente o cortisol.²⁴ Sucintamente, em resposta ao estímulo stress, a hormona libertadora de corticotropina (*Corticotropin-releasing hormone*, CRH) é libertada pelo hipotálamo, estimulando a síntese da hormona adrenocorticotrópica (*Adrenocorticotropic hormone*, ACTH) pela hipófise. Esta última irá estimular a glândula adrenal a libertar cortisol, aumentando a sua concentração a nível periférico e central. Posteriormente, quando são detetados níveis elevados de cortisol, ocorre um mecanismo de *feedback* negativo, no qual o hipotálamo reduz a secreção de CRH, controlando os níveis do glucocorticoide.¹⁷ Contudo, em situações de stress prolongado e intenso, os níveis de cortisol aumentam para valores excessivos, levando à dessensibilização dos recetores de glucocorticoides (RGs) e ao comprometimento do processo limitante de *feedback* negativo, resultando na hiperatividade do eixo HPA.^{16; 24} Desta forma, instala-se um cenário de inflamação crónica, uma vez que a diminuição da expressão e função dos RGs resulta numa resposta pró-inflamatória excessiva.²⁷ O conseqüente hipercortisolismo irá promover alterações funcionais e estruturais em zonas cerebrais específicas, essencialmente no hipocampo, córtex pré-frontal e amígdala, áreas que estão implicadas no desenvolvimento cognitivo e psicológico, resultando num perfil cognitivo prejudicado nestes doentes. Ademais, ocorre inibição da neurogénese, uma vez que concentrações exageradas de cortisol reduzem a taxa de proliferação de células estaminais neuronais.²⁸ Na DM esta relação entre o sistema imunológico e o eixo HPA é bidirecional,

uma vez que concentrações elevadas de citocinas pró-inflamatórias podem interferir direta ou indiretamente com este sistema, causando a sua hiperatividade.^{4;7}

A correspondência entre o perfil cognitivo prejudicado em pacientes com DM e a desregulação do cortisol foi avaliada num estudo que comparou os níveis de cortisol em pacientes depressivos com características psicóticas e em pacientes depressivos não psicóticos. Os resultados demonstraram níveis mais elevados de cortisol noturno e pior função cognitiva nos doentes depressivos psicóticos, indicando que o cortisol possui realmente uma influência direta na cognição. A maior incidência de síndromes metabólicas, como diabetes *mellitus* tipo 2, em pacientes com TDM, também pode advir deste aumento de cortisol, uma vez que este contribui para a resistência à insulina.²⁹

3.4. Metabolismo do triptofano pela via da quinurenina

O triptofano (TRP) é um aminoácido precursor da serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), podendo também ser metabolizado em quinurenina.³⁰ Um aumento das citocinas pró-inflamatórias pode induzir a ativação da enzima indolamina 2,3-dioxigenase (IDO), que metaboliza o triptofano em quinurenina,³¹ diminuindo assim a disponibilidade do triptofano para a produção de serotonina. Consequentemente, há redução da neurotransmissão serotoninérgica, contribuindo para os sintomas depressivos.⁷ Por sua vez, a quinurenina tem como precursores alguns metabolitos neuroativos, uns com características neurotóxicas e outros com funções neuroprotetoras. Uma vez que em condições inflamatórias a atividade da quinurenina monooxigenase (KMO) está aumentada, é favorecida a produção dos metabolitos neurotóxicos. A sua produção é iniciada pela formação da 3-hidroxiquinurenina, que é convertida a ácido 3-hidroxi-antranílico e, por fim, a ácido quinolínico, um agonista seletivo do recetor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA). O ácido quinolínico, ao ativar excessivamente o recetor NMDA, conduz a uma abrupta entrada de cálcio nos neurónios, ativando-os persistentemente. Este metabolito incita ainda a libertação neuronal de glutamato, um neurotransmissor excitatório, e inibe a sua recaptação pelos astrócitos.³² Em contrapartida, a formação de metabolitos neuroprotetores, como o ácido quinurénico, que antagoniza não seletivamente o recetor NMDA, está diminuída nestes estados inflamatórios. Para além de poder prevenir a estimulação exagerada do recetor NMDA, o ácido quinurénico tem ainda propriedades antioxidantes, eliminando radicais livres prejudiciais.

Desta forma, na presença de inflamação, a prevalência dos metabolitos neurodegenerativos em relação aos neuroprotetores, resulta em concentrações excessivas de glutamato e ativação contínua dos recetores NMDA, provocando excitotoxicidade neuronal.³³ Estas circunstâncias favorecem ainda a diminuição da produção do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), responsável pela manutenção da neurogênese e da neuroplasticidade,⁵ pelo que a prolongação deste cenário causará danos significativos a nível glial-neuronal, que culminarão numa suscetibilidade progressiva à depressão.^{31; 33}

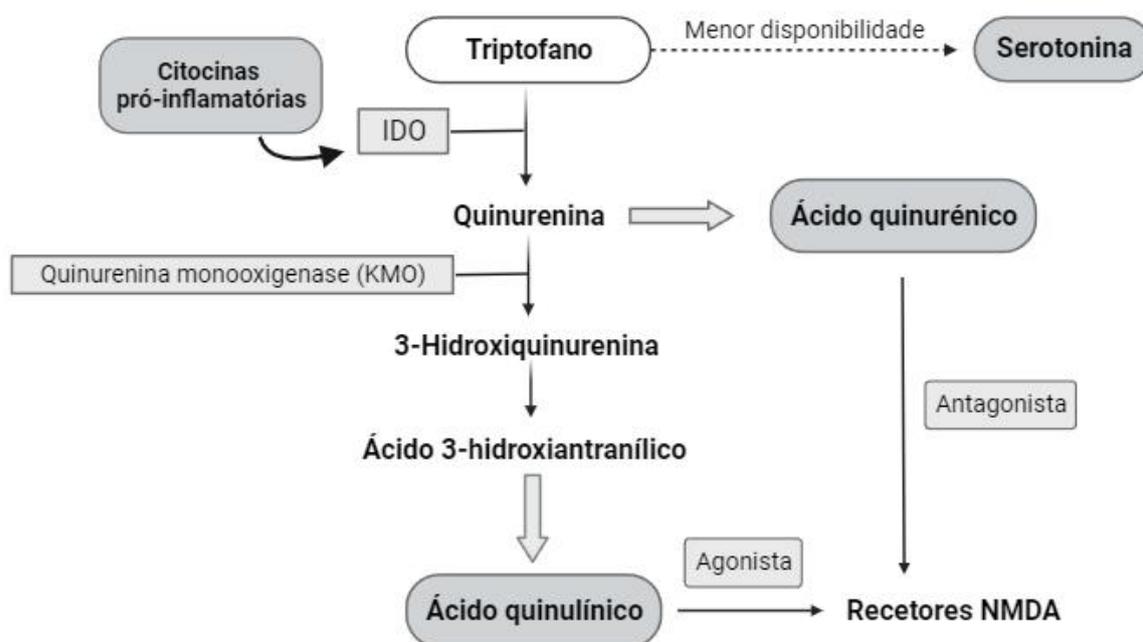


Figura 1 - Metabolismo do Triptofano perante condições inflamatórias (Imagem criada com o BioRender).

Baranyi e colegas, ao avaliarem as concentrações dos metabolitos supracitados em 71 pacientes diagnosticados com depressão e 48 controlos saudáveis, comprovaram que realmente existe uma degradação acentuada de triptofano em pacientes com DM e uma menor concentração do ácido quinurénico neuroprotetor, defendendo a validade desta hipótese. No entanto, não se verificou uma diferença considerável nas concentrações séricas de metabolitos neurotóxicos entre estes 2 grupos, remetendo para a necessidade da realização de mais estudos.³²

3.5. Ação pró-inflamatória da GSK3

A inflamação patente no TDM pode ser promovida pela GSK3 que, ao possuir vários alvos em extensas vias do SNC,³⁴ exerce diversas funções, designadamente sinalização intracelular, expressão de genes, regulação da neuroplasticidade, entre outras.³⁵ GSK3 é uma proteína serina/treonina quinase que compreende 2 isoformas homólogas, GSK3 α e GSK3 β .

A isoenzima β , ao predominar no cérebro humano, evidencia um papel predominante na cognição, sendo que a sua atividade é regulada positivamente através da fosforilação do resíduo 216 da tirosina (Tyr216) e negativamente pela fosforilação inibitória do resíduo 9 da serina (Ser9).³⁶ O envolvimento da GSK3 na inflamação foi perceptível após constatar que, ao estimular vários subtipos de TLRs, esta proteína estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, parcialmente através da regulação de fatores de transcrição, como o NF- κ B.²⁶ Uma das vias de sinalização inflamatória em que GSK3 tem influência corresponde à via mediada por TLR4, ativada maioritariamente após *stress* psicológico. Este recetor encontra-se expresso tanto em células imunes periféricas como no SNC, favorecendo a neuroinflamação.³⁷ Estudos científicos revelaram ainda que a GSK3 diminui a produção da citocina anti-inflamatória IL-10, contribuindo para este cenário inflamatório.³⁸ Adicionalmente, a GSK3 promove a diferenciação de células T em células pró-inflamatórias T *helper* 1 (Th1) e T *helper* 17 (Th17), concomitantemente com a redução da proliferação de células T reguladoras, supressoras da inflamação.³⁷

Num estudo *post-mortem*, Karege e colegas detetaram aumentos da atividade de GSK3 em pacientes com TDM, reforçando o seu envolvimento na fisiopatologia.³⁹ Neuromoduladores, como o BDNF e a serotonina, que se encontram em défice na DM, estimulam frequentemente vias de sinalização que inibem GSK3, pelo que níveis insuficientes destes moduladores poderão explicar o aumento da atividade desta proteína. Para além disso, o *stress* psicológico também contribui para a atenuação da fosforilação da serina inibitória da GSK3, aumentando a sua atividade.³⁷ Deste modo, a utilização de inibidores de GSK3 constitui uma potencial terapêutica para doentes deprimidos, revertendo a resposta imune de pró-inflamatória para anti-inflamatória.³⁸

3.6. Eixo microbiota-intestino-cérebro

Evidências da existência de uma interação bidirecional entre o SNC e o trato gastrointestinal são cada vez mais notórias, associando a disbiose intestinal a diversas patologias mentais.³¹ A microbiota intestinal, ou flora intestinal, é constituída por um conjunto de microrganismos, que se estima corresponder a 10 vezes mais a quantidade total de células do corpo humano. Esta comunicação entre a microbiota intestinal e a função cerebral pode envolver diferentes vias, destacando-se as vias neuronais, endócrinas e imunes. Relativamente à via endócrina, as evidências científicas demonstram que o *stress* e a atividade do eixo HPA podem alterar a composição da microbiota intestinal, pois a libertação de cortisol aumenta a permeabilidade da mucosa intestinal e a secreção de citocinas pró-inflamatórias. Já a nível neuronal, que envolve o sistema nervoso entérico e o nervo vago, foi comprovado que ocorre

diminuição dos níveis de BDNF em modelos animais com microbiota prejudicada, reduzindo assim a neurogênese.^{40; 41} Por meio destes fatores, a disbiose intestinal e o aumento da permeabilidade do lúmen intestinal permitem que constituintes da microbiota, como LPSs e substâncias neuroativas, atravessem a mucosa e sejam transportadas pela corrente sanguínea. Tais constituintes podem atravessar a BHE, desencadeando neuroinflamação no SNC, com um papel preponderante no TDM.^{41; 42} Foi também evidenciado que a microbiota pode predispor para patologias neuropsicológicas através da modulação dos níveis de triptofano circulantes, uma vez que influencia na sua absorção e no seu metabolismo.^{43; 44} Esta influência da flora intestinal na DM é fundamentada por estudos que relatam uma alteração substancial na diversidade e no número da microbiota em doentes deprimidos relativamente aos controlos saudáveis.⁴⁵

4. Farmacologia anti-inflamatória na DM

Dada a existência do subgrupo de pacientes com TDM que apresenta níveis de biomarcadores inflamatórios aumentados, a utilização de fármacos anti-inflamatórios poderá ser uma opção na melhoria dos sintomas desta patologia.⁴⁶ Existem vários estudos que comprovam o efeito antidepressivo destes agentes, tanto em monoterapia, como associados a antidepressivos convencionais. A ação dos fármacos anti-inflamatórios pode ser direta, como é o caso dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e os inibidores do TNF- α , como indireta, não sendo esse o seu efeito primário, como as pioglitazonas e as estatinas.⁴⁷ Nesta secção serão apresentadas abordagens terapêuticas anti-inflamatórias que poderão ter um impacto promissor na vida destes doentes.

4.1. Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)

As prostaglandinas são importantes mediadores inflamatórios pelo que, a inibição da cicloxigenase (COX), enzima responsável por converter o ácido araquidónico em prostaglandinas, corresponde a uma possível opção terapêutica.^{48; 49} A isoforma cicloxigenase-1 (COX-1) é expressa constitutivamente na maioria dos tecidos enquanto a isoforma cicloxigenase-2 é induzida por citocinas, sendo a principal responsável pela produção de prostaglandinas na inflamação.^{50; 51} Ao avaliar a constituição do sangue periférico de doentes com TDM, foi possível identificar um aumento da expressão do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) da COX-2, comprovando esta relação.⁷ Desta forma, existem 2 grupos de AINEs, os inibidores não seletivos da COX, como o ácido acetilsalicílico (AAS), que inibem ambas as isoformas da COX, e os inibidores seletivos da COX-2 que, ao não inibirem a COX-

I, apresentam menos efeitos adversos, principalmente ao nível gastrointestinal, e uma ação anti-inflamatória mais direcionada, como é o caso do celecoxib.⁴⁷

4.2. Inibidores do TNF- α

Como se pode verificar ao longo desta análise, é inegável o papel nocivo das citocinas pró-inflamatórias na DM. Dentro deste grupo, o TNF- α é indicado como um dos principais mediadores da inflamação envolvidos na fisiopatologia deste transtorno,⁵² tendo sido demonstrado que pacientes com hepatite C, tratados com TNF- α , apresentam maior propensão para o desenvolvimento de sintomas depressivos.⁵³ Como tal, o uso de inibidores do TNF- α , também conhecidos como antagonistas de citocinas, poderá proporcionar um efeito antidepressivo, inclusive através da atenuação da ativação pró-inflamatória da microglia.⁵⁴ Os antagonistas do TNF- α , cuja eficácia tem vindo a ser avaliada por meio de ensaios clínicos, incluem anticorpos monoclonais, nomeadamente o infliximabe, o adalimumabe e o etanercepte.⁵³ Apesar do efeito antidepressivo, deve-se ter em consideração o possível risco de infeção como efeito adverso, devido ao marcado efeito anti-inflamatório destes fármacos.^{53; 54}

4.3. N-acetilcisteína

A N-acetilcisteína (NAC) é classificada como um precursor da glutatona, um antioxidante endógeno, que possui múltiplas ações benéficas no organismo, tais como a promoção da neurogénese, a modulação da atividade neuronal do glutamato e a redução de citocinas pró-inflamatórias.^{55; 56} A sua atividade antioxidante permite ainda prevenir os danos causados pelo *stress* oxidativo, nomeadamente devido à produção de espécies reativas de nitrogénio (ERN) e espécies reativas de oxigénio (ERO).⁵⁴ Sendo que todos estes eventos têm influência na fisiopatologia da DM, a suplementação com NAC, ao aumentar os níveis de glutatona, terá um efeito positivo em doentes depressivos, principalmente quando dispõem de uma resposta inflamatória aumentada.⁵⁷

4.4. Minociclina

A minociclina é um antibiótico tetracíclico com ação anti-inflamatória, que tem a vantagem de atravessar facilmente a BHE, apresentando, desta forma, propriedades neuroprotetoras.⁵⁸ O antibiótico em questão possui vários alvos, atuando não só na inibição da ativação microglial, mas também na redução do *stress* oxidativo, contribuindo ainda para a modulação da neurotransmissão do glutamato. Uma das vias pela qual atua é a via da quinurenina, diminuindo a atividade da IDO, o que se traduz numa redução da produção do

ácido quinolínico e num aumento da síntese de serotonina. Foi também evidenciada a sua ação na diminuição dos níveis de glicocorticoides através do eixo HPA. Desta forma, a minociclina apresenta um efeito antidepressivo notório quando utilizado como tratamento adjuvante na DM.⁵⁹

4.5. Cetamina

A cetamina, inicialmente utilizada pela sua ação anestésica, define-se como um antagonista não seletivo do recetor NMDA, participando na modulação da neurotransmissão glutamatérgica. Este composto consiste numa mistura racêmica de dois estereoisómeros, o R-cetamina e o S-cetamina, sendo este último também denominado de escetamina.^{60; 61} O rápido efeito antidepressivo foi constatado em diversos estudos, que indicam que uma única administração intravenosa exibe eficácia no período de 1 a 3 dias, ao passo que os antidepressivos comuns requerem 2 a 4 semanas para atuar.⁹ No entanto, existem ainda alguns desafios que impedem a sua utilização crónica, como manter a resposta antidepressiva e a presença de possíveis efeitos adversos, incluindo efeitos psicomiméticos e alteração da função cognitiva.^{60; 61} Relativamente ao mecanismo de ação, apesar de ainda não ser inteiramente conhecido, sabe-se que compreende vários mecanismos moleculares e celulares. Para além do bloqueio dos canais iónicos de recetores NMDA, está consequentemente envolvida a ativação dos recetores do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), que correspondem a outra classe de recetores inotrópicos do glutamato.⁶² Este processo leva à ativação das vias PI3K-AKT e MAPK/ERK que estimulam a proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR).^{54; 63} A proteína mTOR favorece a sinaptogênese, visto induzir a síntese de proteínas necessárias para tal, e contribui para o aumento dos níveis de BDNF, restabelecendo a neuroplasticidade.^{62; 64} Adicionalmente, constatou-se que a fosforilação da GSK3, que resulta na sua desativação, está intimamente relacionada com a ativação da mTOR, induzida pela cetamina.⁶⁵ Apesar da nítida ação antidepressiva, comprovada em vários estudos, 30 a 60% dos pacientes com DRT não apresenta resposta a este tratamento, o que revela a importância de selecionar previamente indivíduos cujo benefício se sobreponha ao risco dos efeitos adversos relatados.⁶⁶ Atualmente encontra-se em estudo outros antagonistas do recetor NMDA, como a memantina, que apesar de possuir menor afinidade para este recetor, é isento dos efeitos colaterais da cetamina.⁶⁷

4.6. Ácidos gordos polinsaturados (PUFAs) ómega-3

Os PUFAs ómega-3 são compostos naturais indispensáveis ao organismo humano, obtidos através da dieta, visto não serem produzidos a nível endógeno. Os seus principais

constituintes são o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), que contribuem para a produção de eicosanóides anti-inflamatórios.⁶⁸ Por outro lado, os PUFAs ómega-6 dão origem ao ácido araquidónico (AA), um agente pró-inflamatório, que favorece a produção de prostaglandinas E2. Desta forma, como ambos competem pela mesma enzima para serem metabolizados, uma maior disponibilidade de PUFAs ómega-3 suprime a produção do AA, limitando os níveis de prostaglandinas e reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias.^{69; 70} De acordo com alguns estudos, o efeito antidepressivo dos PUFAs ómega-3, como tratamento adjuvante, é mais eficaz quando o seu conteúdo em EPA ultrapassa os 60%⁵⁴. Dado a sua segurança e potencial atividade antidepressiva, este composto natural é uma atraente opção para doentes que apresentam biomarcadores inflamatórios aumentados.⁶⁸

4.7. Probióticos

Como já mencionado, a disbiose intestinal pode acarretar consequências graves a nível neuronal, devido à comunicação estabelecida pelo eixo intestino-cérebro. Deste modo, o uso de probióticos, que se definem como microrganismos vivos que modulam a microbiota intestinal, pode ser benéfico quando administrados numa proporção adequada. Os probióticos de uso mais frequente são as bactérias do género *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp. visto terem a capacidade de sobreviver em condições fisiológicas adversas e atingir o órgão alvo, restaurando o equilíbrio microbiano intestinal.^{71; 72} O restabelecimento da homeostase é proporcionado através de diversos fatores, nomeadamente a diminuição da permeabilidade da barreira intestinal, melhorando a função barreira, o aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias e ainda a regulação da atividade do eixo HPA e do nervo vago, reduzindo o cortisol e aumentando os níveis de BDNF, respetivamente.^{73; 74} No entanto, apesar de demonstrarem benefícios como terapia adjuvante, é necessária a realização de mais estudos clínicos para fortalecer as evidências pré-clínicas existentes.⁷⁵

4.8. Pioglitazona

A pioglitazona, pertencente à classe das tiazolidinedionas (TZD), é um agonista seletivo do recetor ativado por proliferador de peroxissoma γ (PPAR γ), sendo amplamente utilizado no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, como sensibilizador de insulina.⁷⁶ Para além de contribuir beneficemente para o metabolismo da glicose, este recetor, pertencente à família dos recetores nucleares de fatores de transcrição, apresenta também uma ação anti-inflamatória, antioxidante, neuroprotetora e anti-excitatóxica.⁷⁷ Como tal, vários estudos têm sido realizados de modo a comprovar a eficácia deste medicamento antidiabético no TDM.^{77;}
⁷⁸ O efeito antidepressivo pode advir de vários mecanismos, tais como a inibição do NF- κ B, o

controlo da expressão do biomarcador inflamatório TNF- α , a diminuição da produção de NO e a inibição da GSK3.⁷⁷ Ademais, o facto do PPAR γ ser expresso constitutivamente em células do SNC, especificamente na microglia, permite a regularização da polarização da microglia, induzindo o seu fenótipo neuroprotetor.⁷⁸ Deste modo, apesar da sensibilização à insulina poder contribuir para o efeito antidepressivo deste antidiabético, existem numerosas funções resultante da ativação do PPAR γ no SNC que podem elucidar o efeito benéfico da pioglitazona no TDM, mesmo em pacientes desprovidos de distúrbios metabólicos. Existem ainda evidências do efeito benéfico dos agonistas do PPAR γ em várias doenças neuropsiquiátricas envolvendo neuroinflamação, validando ainda mais esta hipótese.⁷⁷

4.9. Estatinas

O uso de estatinas, cujo mecanismo de ação consiste na inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, é frequentemente direcionado para a prevenção de doenças cardiovasculares, devido ao seu efeito limitante da síntese de colesterol hepático.^{79; 80} O próprio colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) estimula a inflamação, pelo que a sua redução pode, por si só, constituir uma ação anti-inflamatória das Estatinas.⁷⁹ Este tratamento, ao reduzir a placa aterosclerótica, pode contribuir para uma melhor oxigenação e perfusão cerebral, principalmente em idosos, e ainda resultar numa melhoria da qualidade de vida, proporcionando um menor risco de desenvolvimento de depressão. No entanto, estudos demonstram que esta classe de fármacos apresenta ainda um vasto conjunto de mecanismos anti-inflamatórios independentes das propriedades de redução do colesterol, nomeadamente a diminuição das concentrações de PCR, modulação de citocinas, propriedades antioxidantes e redução da atividade da enzima IDO, diminuindo a síntese de metabolitos neurotóxicos e aumentando os níveis de triptofano e de serotonina.⁸⁰ Outro mecanismo proposto foi a intervenção das estatinas no aumento dos níveis de BDNF, através da clivagem proteolítica do pró-BDNF, um precursor deste fator neurotrófico. O ativador de plasminogênio tipo tecido (tPA) converte o plasminogênio em plasmina, constituindo a via tPA-plasmina, que será responsável pela clivagem do pró-BDNF em BDNF maduro. As estatinas demonstraram induzir o tPA e reduzir o inibidor-I do ativador do plasminogênio (PAI-I), o inibidor mais significativo do tPA, contribuindo para um efeito antidepressivo em doentes que apresentem disfunção nesta via.⁸¹ Apesar de compartilharem o mesmo mecanismo de ação, as estatinas podem ser classificadas em hidrofílicas ou lipofílicas, sendo que uma maior lipofílicidade contribui para uma capacidade superior de permear a BHE e de distribuição pelos tecidos. Portanto, estas diferenças poderão afetar a eficácia e os efeitos adversos provenientes destes dois grupos.⁷⁹ Porém, ainda que as estatinas revelem um

comprovado efeito protetor na DM, é necessário atender à dosagem e potência utilizadas uma vez que, ao reduzir o colesterol, estes fármacos também reduzem os seus derivados, tais como hormônios sexuais, cujo baixas concentrações se correlacionam com o TDM. Deste modo, visto que uma elevada dosagem poderá anular o potencial efeito anti-inflamatório das estatinas, deve-se ter em consideração o uso de baixas concentrações para este fim.⁸²

4.10. Análogos da melatonina

A melatonina consiste numa neuro-hormona implícita no ritmo circadiano, sintetizada predominantemente pela glândula pineal de forma descontínua, pelo que os seus níveis no organismo não são constantes.⁸³ No entanto, atualmente é também reconhecida a sua influência no sistema imunológico, sendo que alterações na secreção de melatonina podem estar associadas ao desenvolvimento da depressão.⁸⁴ A ação anti-inflamatória desta hormona deriva da supressão de citocinas pró-inflamatórias, da redução dos níveis de COX-2 e de NO⁸⁵ e ainda da reversão da microglia superativada em modelos animais. Adicionalmente, a melatonina pode contribuir para a neurogênese e para a regulação do eixo HPA, fatores que, como já referido previamente, interferem no TDM. É de salientar que a utilização de agonistas do recetor da melatonina, tal como a agomelatina, poderá ser vantajosa visto possuírem uma elevada taxa de absorção e um longo tempo de semivida, para além de estarem associados a melhores efeitos terapêuticos.⁸⁴

4.11. Vitamina D

A vitamina D, que apresenta uma dupla função como vitamina lipossolúvel e como hormona⁸⁶, pode ser obtida por síntese endógena, através da exposição à radiação solar UVB, ou por intermédio de fontes alimentares.⁸⁷ Apesar de ser maioritariamente conhecida pela sua ação na homeostasia do cálcio e na manutenção óssea, esta vitamina pode atuar como um esteroide neuroativo, apresentando propriedades que podem ser benéficas no TDM, como efeitos imunomoduladores, antioxidantes e pró-neurogénicos e modulação da expressão génica associada à proliferação celular e à plasticidade sináptica.^{87; 88} Relativamente à imunomodulação, a vitamina D tem a capacidade de inibir a expressão de mediadores inflamatórios, como TNF- α , IL-6, IL-12 e NO, e regular positivamente citocinas anti-inflamatórias. Ademais, foi também demonstrada a regulação negativa do TLR2 e TLR4, atenuando a ativação da microglia.⁸⁸ Estes potenciais efeitos antidepressivos estão relacionados com a expressão de recetores de vitamina D (RVDs) no hipocampo e noutras zonas do SNC.^{86;}⁸⁹ Adicionalmente, várias evidências sugerem uma relação entre a depressão e baixos níveis séricos de vitamina D circulante, 25-hidroxivitamina D3 (25(OH)D)⁸⁷, tendo sido detetada a

redução do volume do hipocampo e do tecido cerebral em doentes com deficiência desta vitamina.⁸⁹ No entanto, é debatido se a utilização de suplementação de vitamina D por adultos terá a capacidade de reverter a patologia instalada resultante da sua carência no início de vida, defendendo a manutenção dos níveis de vitamina D por parte de crianças e adolescentes, faixas etárias em que o cérebro ainda se encontra em desenvolvimento.⁸⁶

5. Ensaio Clínicos

Neste segmento, serão expostos alguns dos ensaios clínicos realizados com os fármacos anti-inflamatórios anteriormente referidos, de modo a validar e consolidar a sua eficácia e segurança como antidepressivos. Todos os estudos apresentados encontram-se resumidos na **Tabela I**.

Tabela I - Estratégias terapêuticas anti-inflamatórias e o seu potencial terapêutico evidenciado em ensaios clínicos

Fármaco anti-inflamatório	Classe Terapêutica	Duração do estudo	Conclusões	Ref.
Celecoxib (400 mg/dia)	Inibidor da COX-2	6 semanas	O Celecoxib, adjuvante ao tratamento do TDM, resultou numa taxa de resposta e de remissão superiores ao placebo e reduziu significativamente as concentrações séricas de IL-6	90, 91
Etanercept (50 mg/2 vezes por semana)	Antagonista do TNF- α	12 semanas	A toma de Etanercept resultou numa melhoria nos sintomas de depressão e fadiga associados à psoríase	92
Adalimumabe (40 mg a cada 2 semanas)	Anticorpo monoclonal anti-TNF- α	12 semanas	Adalimumab resultou numa melhoria nos sintomas de depressão associados à psoríase	93
Infliximabe (5 mg/Kg)	Anticorpo monoclonal anti-TNF- α	12 semanas	Infliximab aumentou a resposta ao tratamento antidepressivo quando os valores de PCR-as basal >5 mg/L	94
N -acetilcisteína (1,8 g/dia)	Antioxidante	12 semanas	N -acetilcisteína apresenta eficácia como adjuvante no tratamento da DM quando PCR-as basal >3 mg/L	95
Minociclina (200 mg/dia)	Antibiótico	4 semanas	Minociclina, como adjuvante ao tratamento antidepressivo, demonstrou eficácia em doentes com níveis elevados de IL-6 e cujos níveis de PCR basal \geq 3 mg/L, reduzindo ainda as concentrações de IFN- γ	96
Cetamina (0,5 mg/kg)	Antagonista de NMDAR	6 semanas	A cetamina demonstrou maior eficácia no tratamento do TDM em pacientes com ideação suicida, relativamente ao midazolam	97
EPA (1, 2 ou 4 g/d)	Ácidos gordos ω -3	12 semanas	EPA 4 g/d demonstrou maior taxa de resposta no tratamento do TDM relativamente ao placebo. A resposta clínica foi relacionada com a redução das concentrações de PCR-as e dos níveis de IL-6 e TNF- α .	98
Lactobacillus helveticus e	Probióticos	8 semanas	A suplementação com probióticos resultou numa redução substancial dos sintomas depressivos relativamente ao	99

<i>Bifidobacterium longum</i>			placebo, reduzindo ainda a relação quinurenina/triptofano em pacientes com TDM	
<i>Pioglitazona (15 mg a cada 12h)</i>	Tiazolidinediona	6 semanas	A administração de pioglitazona adjuvante ao tratamento da DM melhorou significativamente os parâmetros de melhora precoce, de resposta ao tratamento e de remissão, em relação ao placebo	100
<i>Atorvastatina (20 mg/dia)</i>	Estatina	12 semanas	Atorvastatina adjuvante ao tratamento da DM resultou na ligeira melhoria dos sintomas depressivos, não havendo associação entre esta melhoria e a redução de lípidos	101
<i>Agomelatina (50 mg/dia)</i>	Análogo da melatonina	12 semanas	A agomelatina resultou num aumento significativo dos níveis de BDNF e diminuição na pontuação da HAM-D e dos níveis de TNF- α	102
<i>Vitamina D (50.000 UI quinzenalmente)</i>	Esteróide neuroativo	16 semanas	A suplementação com esta vitamina mostrou eficácia na melhoria da depressão e ansiedade e na redução da PCR sérica, aumento ainda as concentrações de IL-10	103

Em 2009, foi realizado um estudo duplo-cego, ao longo de 6 semanas, com o intuito de validar a eficácia da utilização de celecoxib como adjuvante ao tratamento da DM. Para tal, 40 indivíduos foram designados, aleatoriamente, para a toma de 400 mg/dia de celecoxib ou de placebo, ambos adjuvantes ao tratamento com fluoxetina. Nos 2 grupos houve uma diminuição na pontuação da Escala de Avaliação de *Hamilton* para Depressão (HAM-D). No entanto, a toma de fluoxetina concomitante ao celecoxib deteve uma percentagem de resposta ao tratamento de 90% e remissão em 35% dos pacientes, relativamente a 50% de resposta e 5% de remissão no grupo placebo, validando o uso adjuvante deste fármaco.⁹⁰ Outro ensaio clínico controlado por placebo, também referente ao celecoxib, permitiu avaliar se o efeito antidepressivo do fármaco é derivado da sua ação anti-inflamatória. Com esse intuito, ao longo do tratamento, foram analisadas as concentrações séricas de IL-6 e a pontuação HAM-D. Nos pacientes do grupo celecoxib, houve uma redução nas concentrações séricas de IL-6 e da pontuação HAM-D relativamente ao grupo placebo, denotando-se o efeito do celecoxib na redução desta citocina pró-inflamatória e, conseqüentemente, na redução dos sintomas depressivos.⁹¹

Um ensaio clínico duplo-cego, envolvendo 618 pacientes com psoríase, foi efetuado de modo a inferir o efeito do etanercept, antagonista do TNF- α , nos sintomas de depressão e fadiga associados à psoríase. No decorrer de 12 semanas, os pacientes foram injetados, via subcutânea, com 50 mg de etanercept ou placebo, 2 vezes por semana. Pacientes que receberam etanercept, obtiveram maior resposta ao tratamento do que o grupo placebo e ainda obtiveram melhorias significativas na fadiga, indicado que o este fármaco detém o efeito testado.⁹² Um outro estudo, controlado por placebo, verificou que a administração de 40 mg de adalimumabe, a cada 2 semanas, melhorou também os sintomas de depressão em pacientes

com psoríase.⁹³ Relativamente ao infliximabe, Raison e colegas conduziram um ensaio clínico com uma duração de 12 semanas, em 66 pacientes com DRT. Os pacientes foram aleatoriamente sujeitos a 3 infusões intravenosas de infliximabe (5 mg/Kg) ou placebo no início do tratamento e nas semanas 2 e 6. Este fármaco apenas demonstrou eficácia anti-depressiva quando os valores basais da PCR de alta sensibilidade (PCR-as) foram superiores a 5 mg/L, sendo que pacientes com estes níveis de PCR-as obtiveram uma resposta ao tratamento de 62% em relação a 33% no grupo placebo.⁹⁴

Em 2018, foi publicado um estudo de 12 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que teve como objetivo determinar a eficácia da toma de 1.8 g/dia de N-acetilcisteína como adjuvante ao tratamento da depressão. Concluiu-se que N-acetilcisteína apenas obteve melhor desempenho do que o placebo em pacientes cujos valores basais de PCR-as eram superiores a 3 mg/L.⁹⁵

Nettis e colegas, em 2021, publicaram um ensaio clínico com o intuito de aferir a eficácia da minociclina como adjuvante em pacientes com DRT. Durante 4 semanas, 39 indivíduos diagnosticados com depressão e níveis séricos elevados de PCR (PCR \geq 1 mg/L) foram randomizados para 200 mg/dia de minociclina ou placebo. No entanto, apenas os doentes com níveis de PCR basal \geq 3 mg/L, denotaram uma diferença significativa relativamente à alteração da pontuação HAM-D e maior percentagem de resposta parcial ao tratamento (83,3%) no grupo minociclina. Adicionalmente, verificou-se que a minociclina reduziu substancialmente as concentrações de IFN- γ e que pacientes que responderam ao tratamento com este fármaco possuíam níveis basais elevados de IL-6.⁹⁶

A cetamina foi analisada num ensaio clínico, divulgado em 2018, relativamente à sua influência na ideação suicida em pacientes com TDM. Para tal, 80 pacientes com pontuação \geq 4 na Escala de Ideação Suicida (SSI), receberam aleatoriamente infusão de cetamina intravenosa (0,5 mg/kg) ou midazolam (0,2 mg/kg), durante 40 minutos. O grupo com cetamina obteve uma redução na pontuação da SSI superior em 4,96 pontos ao grupo com midazolam e aferiu-se que a proporção de respondedores foi de 55% para o primeiro grupo e de 30% para o grupo midazolam. Denotou-se que a melhoria clínica se manteve durante 6 semanas, perante o uso adicional de farmacoterapia padrão, e que os efeitos adversos foram de curta duração.⁹⁷

De modo a avaliar o impacto dos ácidos gordos ómega-3 no TDM, um estudo publicado em 2022 comparou 3 dosagens de EPA (1, 2 ou 4 g/d) com o placebo, em pacientes com excesso de peso e inflamação (PCR-as \geq 3,0 mg/L), ao longo de 12 semanas. Concluiu-se que EPA 4 g/d demonstrou maior efeito, visto que a taxa de resposta foi de 64%, contra 40%

no grupo placebo. A resposta clínica foi relacionada com a redução das concentrações de PCR-as e dos níveis de IL-6 e TNF- α .⁹⁸

Em 2018, foi realizado um ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo, com o intuito de comparar o efeito da suplementação com probióticos (*Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum*) e prebióticos na DM, no decorrer de 8 semanas. A suplementação com probióticos resultou numa redução substancial dos sintomas depressivos, relativamente ao placebo, enquanto a suplementação com prebiótico não obteve efeitos significativos. Foi também relatada uma diminuição da relação quinurenina/triptofano no grupo a receber probiótico, consolidando a eficácia desta suplementação.⁹⁹

Sepanjnia e colegas efetuaram um ensaio clínico de modo a verificar o efeito antidepressivo da pioglitazona em pacientes com DM, mesmo na ausência de diabetes e outros distúrbios metabólicos. Foram aleatoriamente selecionados doentes para a toma de 15 mg de pioglitazona a cada 12h ou para a toma de placebo, adjuvantes a citalopram, durante 6 semanas. De acordo com a HAM-D, os parâmetros de melhora precoce, de resposta ao tratamento e de remissão foram consistentemente superiores com a toma de pioglitazona (95%, 95%, 45%, respetivamente) relativamente ao grupo placebo (30%, 40%, 15%).¹⁰⁰

Com o intuito de clarificar o efeito adjuvante da atorvastatina, pertencente ao grupo das estatinas, nos sintomas associados ao TDM grave, foi efetuado um ensaio clínico ao longo de 12 semanas. Em adição à toma padrão de citalopram, 60 pacientes foram indicados para a toma de placebo ou 20 mg/dia de atorvastatina. Para além da previsível redução de lípidos, a toma de atorvastatina resultou na ligeira melhoria dos sintomas depressivos de acordo com a HAM-D, sendo que geralmente não houve associação entre estes dois parâmetros.¹⁰¹

Um ensaio clínico, publicado em 2017, teve como objetivo comparar a eficácia da agomelatina (50 mg/dia) relativamente à fluoxetina em pacientes com DM severa, avaliando a influência destes fármacos nos níveis de BDNF e de TNF- α , ao longo de 12 semanas. Ambos os fármacos induziram um aumento significativo nos níveis de BDNF e uma diminuição na pontuação da HAM-D, sendo que a agomelatina teve a vantagem de possuir maior eficácia na redução dos níveis do biomarcador inflamatório TNF- α .¹⁰²

Relativamente à vitamina D, o seu efeito na inflamação, ansiedade e depressão foi analisado em mulheres diabéticas com deficiência desta vitamina. Após seleção aleatória de 51 mulheres para administração de 50.000 UI de vitamina D3 ou placebo, quinzenalmente durante 16 semanas, verificou-se que esta vitamina tem eficácia na melhoria da depressão e ainda contribuiu para a redução da PCR sérica e para o aumento da IL-10.¹⁰³

Apesar dos estudos mencionados apresentarem resultados favoráveis, mais ensaios clínicos deverão ser realizados, de modo a potencializar o uso regular destes fármacos anti-inflamatórios na DM.

6. Conclusão

Os transtornos depressivos apresentam uma prevalência cada vez mais notória a nível global e possuem consequências bastante nefastas, afetando toda a vivência do doente e contendo um peso económico considerável. Desta forma, é urgente a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que sustentam tais patologias, de modo a fornecer estratégias terapêuticas alternativas ao tratamento destes indivíduos.¹⁰⁴

O TDM é tido como uma patologia multifatorial e heterogénea, englobando diversos subtipos, pelo que têm sido estabelecidas diversas teorias com o intuito de fundamentar a fisiopatologia deste transtorno.¹⁰ O uso de antidepressivos convencionais, derivados da teoria das monoaminas, não demonstra eficácia em cerca de um terço dos pacientes, evidenciado que a compreensão de outros mecanismos será fundamental para o avanço do tratamento de doentes com DRT. Uma das teorias que poderá fornecer novas alternativas consiste no envolvimento da inflamação na DM que, como supracitado, é complexo e envolve vários mediadores e alvos celulares e moleculares, incluindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, a ativação da microglia, a disfunção do eixo HPA, o metabolismo do triptofano, a ação pró-inflamatória da GSK3 e a disbiose intestinal.

A seleção do subgrupo de doentes que apresentam marcadores inflamatórios aumentados contribuirá, deste modo, para a melhoria dos sintomas depressivos, através do uso de estratégias anti-inflamatórias. Consequentemente, várias abordagens terapêuticas, com o intuito de modular direta ou indiretamente a inflamação, têm sido testadas com recurso a ensaios clínicos, em monoterapia ou como adjuvantes dos antidepressivos convencionais. Como resultado, têm surgido melhorias significativas na qualidade de vida destes indivíduos, pelo que a terapêutica anti-inflamatória representa uma nova perspetiva de tratamento, oferecendo esperança a vários doentes com TDM. Porém, apesar dos resultados favoráveis, são necessários mais estudos que comprovem a eficácia e a segurança relativa à toma regular destes fármacos.

7. Referências Bibliográficas

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. **American Psychiatric Association**. (2013).
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates. **World Health Organisation**. (2017).
3. MALHI, Gin S.; MANN, J. John - Depression. **The Lancet**. 392:10161 (2018) 2299.
4. LIU, Chun-Hong *et al.* - Role of inflammation in depression relapse. **Journal of Neuroinflammation**. 16:1 (2019) 90.
5. BRÁS, J. P. *et al.* - Peripheral Biomarkers of Inflammation in Depression: Evidence from Animal Models and Clinical Studies. **Methods in Molecular Biology**. 2011 (2019) 467.
6. BEUREL, Eléonore; TOUPS, Marisa; NEMEROFF, Charles B. - The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. **Neuron**. 107:2 (2020) 234.
7. KOPSCHINA FELTES, Paula *et al.* - Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. **Journal of Psychopharmacology**. 31:9 (2017) 1149.
8. HAASE, Jana; BROWN, Eric - Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression — A central role for the serotonin transporter? **Pharmacology & Therapeutics**. 147 (2015) 1.
9. BOKU, Shuken *et al.* - Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**. 72:1 (2018) 3.
10. FILATOVA, Elena V.; SHADRINA, Maria I.; SLOMINSKY, Petr A. - Major Depression: One Brain, One Disease, One Set of Intertwined Processes. **Cells**. 10:6 (2021) 1283.
11. TANG, Mimi *et al.* - The interaction between autophagy and neuroinflammation in major depressive disorder: From pathophysiology to therapeutic implications. **Pharmacological Research**. 168 (2021) 105586.
12. CHEN, Linlin *et al.* - Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. **Oncotarget**. 9:6 (2018) 7204.
13. MEDINA-RODRIGUEZ, Eva M. *et al.* - Involvement of Innate and Adaptive Immune Systems Alterations in the Pathophysiology and Treatment of Depression. **Frontiers in Neuroscience**. 12 (2018) 547.

14. GARCÍA BUENO, B. *et al.* - Innate immune receptor Toll-like receptor 4 signalling in neuropsychiatric diseases. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**. 64 (2016) 134.
15. LEONARD, Brian E. - Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? **Acta Neuropsychiatrica**. 30:1 (2018) 1.
16. TONHAJZEROVA, Ingrid *et al.* - Novel Insight into Neuroimmune Regulatory Mechanisms and Biomarkers Linking Major Depression and Vascular Diseases: The Dilemma Continues. **International Journal of Molecular Sciences**. 21:7 (2020) 2317.
17. KIM, Yong-Ku *et al.* - The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. 64 (2016) 277.
18. ZOU, Wei; FENG, Renjie; YANG, Yuan - Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naïve patients with major depression. **PLOS ONE**. 13:6 (2018) e0197267.
19. LIU, Yang; HO, Roger Chun-Man; MAK, Anselm - Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. **Journal of Affective Disorders**. 139:3 (2012) 230.
20. KÖHLER, C. A. *et al.* - Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. **Acta Psychiatrica Scandinavica**. 135:5 (2017) 373.
21. WANG, Lina *et al.* - Effects of SSRIs on peripheral inflammatory markers in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. **Brain, Behavior, and Immunity**. 79 (2019) 24.
22. RUIZ, Norma Angélica Labra *et al.* - Inflammatory Process and Immune System in Major Depressive Disorder. **International Journal of Neuropsychopharmacology**. 25:1 (2022) 46.
23. SINGHAL, Gaurav; BAUNE, Bernhard T. - Microglia: An Interface between the Loss of Neuroplasticity and Depression. **Frontiers in Cellular Neuroscience**. 11 (2017) 270.
24. IGNÁCIO, Zuleide M. *et al.* - Physical Exercise and Neuroinflammation in Major Depressive Disorder. **Molecular Neurobiology**. 56:12 (2019) 8323.

25. ZHAO, Qiuying *et al.* - The antidepressant-like effects of pioglitazone in a chronic mild stress mouse model are associated with PPAR γ -mediated alteration of microglial activation phenotypes. **Journal of Neuroinflammation**. 13:1 (2016) 259.
26. MARTIN, Michael *et al.* - Toll-like receptor-mediated cytokine production is differentially regulated by glycogen synthase kinase 3. **Nature Immunology**. 6:8 (2005) 777.
27. G BERTOLLO, Amanda *et al.* - Stress and serum cortisol levels in major depressive disorder: a cross-sectional study. **AIMS Neuroscience**. 7:4 (2020) 459.
28. JESULOLA, Emmanuel; MICALOS, Peter; BAGULEY, Ian J. - Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? **Behavioural Brain Research**. 341 (2018) 79.
29. KELLER, J. *et al.* - HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. **Molecular Psychiatry**. 22:4 (2017) 527.
30. ARTEAGA-HENRIQUEZ, Gara *et al.* - Activation and deactivation steps in the tryptophan breakdown pathway in major depressive disorder: A link to the monocyte inflammatory state of patients. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. 107 (2021) 110226.
31. AFRIDI, Ruqayya; SUK, KyoungHo - Neuroinflammatory Basis of Depression: Learning From Experimental Models. **Frontiers in Cellular Neuroscience**. 15 (2021) 691067.
32. BARANYI, Andreas *et al.* - Revisiting the tryptophan-serotonin deficiency and the inflammatory hypotheses of major depression in a biopsychosocial approach. **PeerJ**. 5 (2017) e3968.
33. WON, Eunsoo; KIM, Yong-Ku - Stress, the Autonomic Nervous System, and the Immune-kynurenine Pathway in the Etiology of Depression. **Current Neuropharmacology**. 14:7 (2016) 665.
34. MCCALLUM, Ryan T.; PERREAULT, Melissa L. - Glycogen Synthase Kinase-3: A Focal Point for Advancing Pathogenic Inflammation in Depression. **Cells**. 10:9 (2021) 2270.
35. MANDUCA, Joshua D.; THÉRIAULT, Rachel-Karson; PERREAULT, Melissa L. - Glycogen synthase kinase-3: The missing link to aberrant circuit function in disorders of cognitive dysfunction? **Pharmacological Research**. 157 (2020) 104819.
36. DUDA, Przemysław *et al.* - GSK3 β : A Master Player in Depressive Disorder Pathogenesis and Treatment Responsiveness. **Cells**. 9:3 (2020) 727.

37. JOPE, Richard S. *et al.* - Stressed and Inflamed, Can GSK3 Be Blamed? **Trends in Biochemical Sciences**. 42:3 (2017) 180.
38. BEUREL, Eléonore - Regulation by glycogen synthase kinase-3 of inflammation and T cells in CNS diseases. **Frontiers in Molecular Neuroscience**. 4 (2011) 18.
39. KAREGE, Félicien *et al.* - Protein levels of β -catenin and activation state of glycogen synthase kinase-3 β in major depression. A study with postmortem prefrontal cortex. **Journal of Affective Disorders**. 136:1–2 (2012) 185.
40. CRYAN, John F.; DINAN, Timothy G. - Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature Reviews Neuroscience**. 13:10 (2012) 701.
41. SUDA, Kazunori; MATSUDA, Kazunori - How Microbes Affect Depression: Underlying Mechanisms via the Gut–Brain Axis and the Modulating Role of Probiotics. **International Journal of Molecular Sciences**. 23:3 (2022) 1172.
42. JEON, Sang Won; KIM, Yong-Ku - The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder. **Journal of Inflammation Research**. 11 (2018) 179.
43. GENEROSO, Jaqueline S. *et al.* - The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. **Brazilian Journal of Psychiatry**. 43:3 (2021) 293.
44. GAO, Jing *et al.* - Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. 8 (2018) 13.
45. ELTOKHI, Ahmed; SOMMER, Iris E. - A Reciprocal Link Between Gut Microbiota, Inflammation and Depression: A Place for Probiotics? **Frontiers in Neuroscience**. 16 (2022) 852506.
46. RAISON, Charles L. - The Promise and Limitations of Anti-Inflammatory Agents for the Treatment of Major Depressive Disorder. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**. 31 (2017) 287.
47. KOHLER, Ole *et al.* - Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. **Current Neuropharmacology**. 14:7 (2016) 732.
48. MÜLLER, Norbert - Clinical Trials of Anti-Inflammatory Treatments of Major Depression. **Inflammation and Immunity in Depression**. (2018) 489.

49. RAISON, Charles L.; MILLER, Andrew H. - Role of Inflammation in Depression: Implications for Phenomenology, Pathophysiology and Treatment. **Modern Trends in Pharmacopsychiatry**. 28 (2013) 33.
50. GADEK-MICHALSKA, Anna *et al.* - Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. **Pharmacological Reports**. 65:6 (2013) 1655.
51. AKHONDZADEH, Shahin *et al.* - Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. **Depression and Anxiety**. 26:7 (2009) 607.
52. BORTOLATO, Beatrice *et al.* - The Involvement of TNF- α in Cognitive Dysfunction Associated with Major Depressive Disorder: An Opportunity for Domain Specific Treatments. **Current Neuropharmacology**. 13:5 (2015) 558.
53. ROMAN, Michael; IRWIN, Michael R. - Novel neuroimmunologic therapeutics in depression: A clinical perspective on what we know so far. **Brain, Behavior, and Immunity**. 83 (2020) 7.
54. D. ROSENBLAT, Joshua *et al.* - Beyond Monoamines- Novel Targets for Treatment-Resistant Depression: A Comprehensive Review. **Current Neuropharmacology**. 13:5 (2015) 636.
55. BERK, Michael *et al.* - The Efficacy of Adjunctive N-Acetylcysteine in Major Depressive Disorder: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. **The Journal of Clinical Psychiatry**. 75:06 (2014) 628.
56. DODD, Seetal *et al.* - N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. **Expert Opinion on Biological Therapy**. 8:12 (2008) 1955.
57. YANG, Chenghao *et al.* - N-acetylcysteine as add-on to antidepressant medication in therapy refractory major depressive disorder patients with increased inflammatory activity: study protocol of a double-blind randomized placebo-controlled trial. **BMC Psychiatry**. 18:1 (2018) 279.
58. NETTIS, Maria Antonietta *et al.* - Augmentation therapy with minocycline in treatment-resistant depression patients with low-grade peripheral inflammation: results from a double-blind randomised clinical trial. **Neuropsychopharmacology**. 46:5 (2021) 939.
59. HUSAIN, Muhammad I. *et al.* - Minocycline as an adjunct for treatment-resistant depressive symptoms: A pilot randomised placebo-controlled trial. **Journal of Psychopharmacology**. 31:9 (2017) 1166.

60. NA, Kyoung-Sae; KIM, Yong-Ku - Increased use of ketamine for the treatment of depression: Benefits and concerns. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. 104 (2021) 110060.
61. JELEN, Luke A.; STONE, James M. - Ketamine for depression. **International Review of Psychiatry**. 33:3 (2021) 207.
62. ADELL, Albert - Brain NMDA Receptors in Schizophrenia and Depression. **Biomolecules**. 10:6 (2020) 947.
63. MCINTYRE, Roger S. *et al.* - Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. **American Journal of Psychiatry**. 178:5 (2021) 383.
64. DEAN, Rebecca L. *et al.* - Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 9 (2021).
65. ZANOS, P.; GOULD, T. D. - Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. **Molecular Psychiatry**. 23:4 (2018) 801.
66. MEDEIROS, Gustavo C. *et al.* - Blood-based biomarkers of antidepressant response to ketamine and esketamine: A systematic review and meta-analysis. **Molecular Psychiatry**. 27:9 (2022) 3658.
67. AMIDFAR, Meysam; KIM, Yong-Ku; WIBORG, Ove - Effectiveness of memantine on depression-like behavior, memory deficits and brain mRNA levels of BDNF and TrkB in rats subjected to repeated unpredictable stress. **Pharmacological Reports**. 70:3 (2018) 600.
68. SU, Kuan-Pin - Inflammation in psychopathology of depression: Clinical, biological, and therapeutic implications. **BioMedicine**. 2:2 (2012) 68.
69. SUNESON, Klara *et al.* - Efficacy of eicosapentaenoic acid in inflammatory depression: study protocol for a match-mismatch trial. **BMC Psychiatry**. 22:1 (2022) 801.
70. RAPAPORT, M. H. *et al.* - Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study. **Molecular Psychiatry**. 21:1 (2016) 71.
71. PARK, Caroline *et al.* - Probiotics for the treatment of depressive symptoms: An anti-inflammatory mechanism? **Brain, Behavior, and Immunity**. 73 (2018) 115.

72. JOHNSON, Dinyadarshini *et al.* - A Microbial-Based Approach to Mental Health: The Potential of Probiotics in the Treatment of Depression. **Nutrients**. 15:6 (2023) 1382.
73. SIKORSKA, Michalina; ANTOSIK-WÓJCIŃSKA, Anna Z.; DOMINIAK, Monika - Probiotics as a Tool for Regulating Molecular Mechanisms in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **International Journal of Molecular Sciences**. 24:4 (2023) 3081.
74. ALLI, Sauliha R. *et al.* - The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. **International Journal of Molecular Sciences**. 23:9 (2022) 4494.
75. JOHNSON, Dinyadarshini *et al.* - Exploring the Role and Potential of Probiotics in the Field of Mental Health: Major Depressive Disorder. **Nutrients**. 13:5 (2021) 1728.
76. KASHANI, Ladan *et al.* - Does pioglitazone improve depression through insulin-sensitization? Results of a randomized double-blind metformin-controlled trial in patients with polycystic ovarian syndrome and comorbid depression. **Psychoneuroendocrinology**. 38:6 (2013) 767.
77. SEPANJNIA, Khatereh *et al.* - Pioglitazone Adjunctive Therapy for Moderate-to-Severe Major Depressive Disorder: Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. **Neuropsychopharmacology**. 37:9 (2012) 2093.
78. ZHAO, Qiuying *et al.* - The antidepressant-like effects of pioglitazone in a chronic mild stress mouse model are associated with PPAR γ -mediated alteration of microglial activation phenotypes. **Journal of Neuroinflammation**. 13:1 (2016) 259.
79. KIM, Sung-Wan *et al.* - Statins and Inflammation: New Therapeutic Opportunities in Psychiatry. **Frontiers in Psychiatry**. 10 (2019) 103.
80. KÖHLER-FORSBERG, Ole *et al.* - Do Statins Have Antidepressant Effects? **CNS Drugs**. 31:5 (2017) 335.
81. TSAI, Shih-Jen - Statins may enhance the proteolytic cleavage of proBDNF: Implications for the treatment of depression. **Medical Hypotheses**. 68:6 (2007) 1296.
82. LEUTNER, Michael *et al.* - Major Depressive Disorder (MDD) and Antidepressant Medication Are Overrepresented in High-Dose Statin Treatment. **Frontiers in Medicine**. 8 (2021) 608083.

83. BERARDIS, Domenico DE *et al.* - The Melatonergic System in Mood and Anxiety Disorders and the Role of Agomelatine: Implications for Clinical Practice. **International Journal of Molecular Sciences**. 14:6 (2013) 12458.
84. WANG, Ye-Qing *et al.* - Antidepressant actions of melatonin and melatonin receptor agonist: Focus on pathophysiology and treatment. **Behavioural Brain Research**. 420 (2022) 113724.
85. WON, Eunsoo; NA, Kyoung-Sae; KIM, Yong-Ku - Associations between Melatonin, Neuroinflammation, and Brain Alterations in Depression. **International Journal of Molecular Sciences**. 23:1 (2021) 305.
86. FÖCKER, Manuel *et al.* - Effect of vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients – a randomized controlled trial: study protocol. **BMC Psychiatry**. 18:1 (2018) 57.
87. MIKOLA, Tuomas *et al.* - The effect of vitamin D supplementation on depressive symptoms in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. (2022) 1.
88. KOUBA, Bruna R. *et al.* - Molecular Basis Underlying the Therapeutic Potential of Vitamin D for the Treatment of Depression and Anxiety. **International Journal of Molecular Sciences**. 23:13 (2022) 7077.
89. GUZEK, Dominika *et al.* - Effect of Vitamin D Supplementation on Depression in Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials (RCTs). **Nutrients**. 15:4 (2023) 951.
90. AKHONDZADEH, Shahin *et al.* - Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. **Depression and Anxiety**. 26:7 (2009) 607.
91. ABBASI, Seyed-Hesameddin *et al.* - Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled study. **Journal of Affective Disorders**. 141:2–3 (2012) 308.
92. TYRING, Stephen *et al.* - Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. **The Lancet**. 367:9504 (2006) 29.
93. MENTER, Alan *et al.* - The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: A randomized clinical trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**. 62:5 (2010) 812.

94. RAISON, Charles L. *et al.* - A Randomized Controlled Trial of the Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonist Infliximab for Treatment-Resistant Depression: Role of Baseline Inflammatory Biomarkers. **JAMA Psychiatry**. 70:1 (2013) 31.
95. PORCU, Mauro *et al.* - Effects of adjunctive N-acetylcysteine on depressive symptoms: Modulation by baseline high-sensitivity C-reactive protein. **Psychiatry Research**. 263(2018) 268.
96. NETTIS, Maria Antonietta *et al.* - Augmentation therapy with minocycline in treatment-resistant depression patients with low-grade peripheral inflammation: results from a double-blind randomised clinical trial. **Neuropsychopharmacology**. 46:5 (2021) 939.
97. GRUNEBAUM, Michael F. *et al.* - Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial. **American Journal of Psychiatry**. 175:4 (2018) 327.
98. MISCHOULON David, *et al.* - Omega-3 Fatty Acids for Major Depressive Disorder With High Inflammation: A Randomized Dose-Finding Clinical Trial. **The Journal of Clinical Psychiatry**. 83:5 (2022).
99. KAZEMI, Asma *et al.* - Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. **Clinical Nutrition**. 138:2 (2019) 522.
100. SEPANJNIA, Khatereh *et al.* - Pioglitazone Adjunctive Therapy for Moderate-to-Severe Major Depressive Disorder: Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. **Neuropsychopharmacology**. 37:9 (2012) 2093.
101. HAGHIGHI, Mohammad *et al.* - In a randomized, double-blind clinical trial, adjuvant atorvastatin improved symptoms of depression and blood lipid values in patients suffering from severe major depressive disorder. **Journal of Psychiatric Research**. 58 (2014) 109.
102. GUPTA, Keshav *et al.* - Effect of Agomelatine and Fluoxetine on HAM-D Score, Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, and Tumor Necrosis Factor- α Level in Patients With Major Depressive Disorder With Severe Depression. **The Journal of Clinical Pharmacology**. 57:12 (2017) 1519.
103. FAZELIAN, Siavash *et al.* - Effect of Vitamin D supplement on mood status and inflammation in Vitamin D deficient Type 2 diabetic women with anxiety: A randomized clinical trial. **International Journal of Preventive Medicine**. 10:1 (2019) 17.

104. FURTADO, Melissa; KATZMAN, Martin A. - Examining the role of neuroinflammation in major depression. **Psychiatry Research**. 229:1-2 (2015) 27.