

SARAH MARQUES DA SILVA PATEL

# FARMACOGENÓMICA DA DEPRESSÃO



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Setembro, 2018

SARAH MARQUES DA SILVA PATEL

# FARMACOGENÓMICA DA DEPRESSÃO

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sobre orientação do Prof. Doutor João Varela



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Setembro, 2018

# Farmacogenómica da Depressão

## Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

(Sarah Marques da Silva Patel)

Copyright© Sarah Marques da Silva Patel

A Universidade do Algarve reserva para si o direito, em conformidade com o disposto no Código do Direito de Autor e dos Direitos Conexos, de arquivar, reproduzir e publicar a obra, independentemente do meio utilizado, bem como de a divulgar através repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição para fins meramente educacionais ou de investigação e não comerciais, conquanto seja dado o devido crédito ao autor e editor respetivos.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço de forma especial ao Prof. Dr. João Varela pela confiança que depositou nesta monografia e pela forma paciente, flexível e assertiva com que me orientou. Sem a sua disponibilidade, clarificação pronta de dúvidas, não teria tido o incentivo necessário para chegar ao fim.

À minha família que me permitiu crescer com a vontade de questionar, de discutir e de procurar respostas. Em especial ao meu irmão Arthur que me ajudou na edição de algumas imagens quando já estava a ver o prazo de entrega a aproximar-se.

Um enorme obrigada aos meus pais que me acompanham e apoiam incondicionalmente e me educaram de maneira a ser uma pessoa interessada e a ver o lado bom do mundo. Agradeço pelo voto de confiança e por tornarem a realização desta dissertação possível.

Aos meus colegas, principalmente à Bárbara M., Bárbara S., Ana, Joana e André, que me ajudaram a tornar estes 5 anos maravilhosos e repletos de coisas boas para um dia relembrar com carinho e nostalgia. Aos meus amigos com quem fui partilhando as minhas preocupações, por se mostrarem interessados nos meus desabafos.

Ao Bernardo, que embora recente na minha vida se mostrou sempre preocupado e presente no trajeto desta dissertação, e me motivava fazendo-me sorrir todos os dias.

## RESUMO

A saúde mental é um problema real e atual a nível global devido ao aumento da sua incidência e impacto na qualidade de vida da sociedade. Dentro deste grupo de patologias insere-se a depressão, uma perturbação do humor, que neste momento afeta mais de 322 milhões de pessoas no mundo em que 800 mil mortes anuais são devidas a suicídios causados por este transtorno.

A depressão é uma doença mental que se relaciona com o estado de humor da pessoa, causando uma perda de interesse ou prazer por atividades antes apreciadas. Esta doença caminha para se tornar uma das principais causas de perda de anos saudáveis de vida, portanto é importante a identificação de estratégias de prevenção e o diagnóstico correto.

A escolha principal para o tratamento da depressão são os antidepressivos que atuam na sintomatologia da mesma. A resposta a esta terapêutica vai variar de indivíduo para indivíduo, podendo causar problemas de efeitos adversos, reações de toxicidade e de resposta.

Assim, uma estratégia para melhorar esta terapêutica é a aplicação de estudos farmacogenómicos. A farmacogenómica é a ciência que através da informação genética do indivíduo ou de um certo tecido danificado (p.ex., tumor maligno) permite perceber qual a dosagem e fármaco mais indicado no tratamento de patologias para cada doente. Permite, então, adaptar melhor a terapêutica à diversidade genética da população de pacientes que sofrem de depressão, isto é, permite a implementação de uma “medicina personalizada”.

**Palavras-chave:** Farmacogenómica; Depressão; Stresse; Antidepressivos; “Medicina personalizada”.

## ABSTRACT

Mental health is an actual and active problem worldwide due to the increase of its incidence and impact on life quality. Depression is a mood disorder that affects more than 322 million of people in the world and causes 800 thousand deaths per year by suicide.

Depression is characterized by the person's mood and causes a loss of interest or pleasure in activities appreciated in the past. This disease is one step closer to become one of the main causes of years of life loss. Therefore it's important to identify strategies of prevention and the right diagnose of this disorder.

The key choice for depression treatment is the use of antidepressants that act in the mood disorder symptomatology. Treatment response can vary from patient to patient causing problems such as adverse effects, toxicity reactions and different treatment outcomes.

Thus, one of the strategies to improve the treatment of depression is to implement pharmacogenomic studies. The pharmacogenomics is a science that through the genetic information of the patient or some damaged tissue of the organism (e.g., malignant tumor), can predict which drug and dose is more suitable for each pathology and patient. In sum, this method enables an adaptation of the treatment to the genetic diversity of the population, this is, allows a "personalized medicine".

**Key-words:** Pharmacogenomics; Depression; Stress; Antidepressants; "Personalized medicine".

## ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS .....	ii
RESUMO .....	iii
ABSTRACT .....	iv
<u>ÍNDICE GERAL</u> .....	v
ÍNDICE DE FIGURAS .....	ix
ÍNDICE DE TABELAS/QUADROS.....	x
ÍNDICE DE ANEXOS .....	xi
LISTA DE SIGLAS .....	xii
CAPÍTULO 1 .....	1
1. ENQUADRAMENTO .....	1
1.1. INTRODUÇÃO.....	1
1.2. OBJETIVOS.....	2
1.3. METODOLOGIA.....	3
CAPÍTULO 2 .....	4
2. OS TRANSTORNOS MENTAIS .....	4
2.1. BREVE HISTÓRIA .....	4
2.2. CONCEITOS.....	5
2.3. EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS MENTAIS .....	7
CAPÍTULO 3 .....	9
3. A DEPRESSÃO .....	9
3.1. OS DIFERENTES TRANSTORNOS DEPRESSIVOS .....	9
3.2. EPIDEMIOLOGIA DA DEPRESSÃO.....	11
3.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DEPRESSÃO.....	12
3.3.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DO COMPORTAMENTO DEPRESSIVO.....	12

3.3.2.	DIAGNÓSTICO DA DEPRESSÃO .....	13
I.	Critérios de Diagnóstico.....	13
3.3.3.	COMORBIDADE .....	14
3.4.	NEUROBIOLOGIA DA DEPRESSÃO .....	15
3.4.1.	ALTERAÇÕES FUNCIONAIS E ESTRUTURAIS .....	15
3.4.2.	EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-SUPRARRENAL (SISTEMA NEUROENDÓCRINO) .....	17
3.4.3.	PROCESSO INFLAMATÓRIO (SISTEMA NEUROIMUNOLÓGICO) .....	18
3.4.4.	A HIPÓTESE DAS MONOAMINAS .....	18
3.4.5.	A NEUROPLASTICIDADE.....	21
3.5.	ETIOPATOGENIA DA DEPRESSÃO.....	21
CAPÍTULO 4 .....		23
4.	TRATAMENTO DA DEPRESSÃO .....	23
4.1.	TRATAMENTO NÃO-FARMACOLÓGICO.....	24
4.1.1.	PSICOTERAPIA .....	24
4.1.2.	MÉTODOS DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL .....	25
4.2.	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO.....	27
4.2.1.	ANTIDEPRESSIVOS .....	27
I.	Inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS).....	27
II.	Inibidores seletivos de recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSN) .....	29
III.	Inibidores da mono-amino-oxidase do tipo A (IMAO-A).....	29
IV.	Tricíclicos (ADT) e afins .....	30
V.	Vortioxetina .....	31
VI.	Agonistas dos recetores de melatonina.....	31
VII.	Outros .....	32

CAPÍTULO 5 .....	33
5. A FARMACOGENÓMICA DA DEPRESSÃO .....	33
5.1. POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS AO MODO DE AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS .....	35
5.1.1. GENES E POLIMORFISMOS DO CYP450.....	35
5.1.2. GENES E POLIMORFISMOS DOS TRANSPORTADORES DAS MONOAMINAS .....	39
5.1.3. GENES E POLIMORFISMOS DOS RECETORES DE SEROTONINA.....	42
5.1.4. GENE E POLIMORFISMOS DO TRANSPORTADOR DE MEMBRANA ABCB <sub>1</sub> .....	44
5.1.5. GENE E POLIMORFISMO DO FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF).....	45
5.1.6. GENE E POLIMORFISMO DA PROTEINA FKBP5 .....	46
5.2. POSSÍVEL INFLUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA AÇÃO DOS PRINCIPAIS ANTIDEPRESSIVOS .....	47
5.2.1. SERTRALINA (ZOLOFT <sup>®</sup> ).....	48
5.2.2. FLUOXETINA (PROZAC <sup>®</sup> ; DIGASSIM <sup>®</sup> ).....	49
5.2.3. ESCITALOPRAM (CIPRALEX <sup>®</sup> , ZECIDEX <sup>®</sup> , ZOCITAL <sup>®</sup> ).....	51
5.2.4. PAROXETINA (SEROXAT <sup>®</sup> ) .....	52
5.2.5. VENLAFAXINA (DESINAX <sup>®</sup> , EFEXOR XR <sup>®</sup> , GENEXIN <sup>®</sup> , PRACET <sup>®</sup> , VENXIN <sup>®</sup> , ZARELIX <sup>®</sup> ) .....	53
5.2.6. TRAZODONA (TRAZONE <sup>®</sup> , TRITICUM <sup>®</sup> ).....	56
5.2.7. MIRTAZAPINA (REMERON SOLTAB <sup>®</sup> ).....	57
5.2.8. CITALOPRAM .....	58
5.2.9. DULOXETINA (ARICLAIM <sup>®</sup> , CIMBALTA <sup>®</sup> , XERISTAR <sup>®</sup> , YENTREVE <sup>®</sup> ).....	59
5.2.10. FLUVOXAMINA (DUMYROX <sup>®</sup> ) .....	60

6. PAPEL DO FARMACÊUTICO NA FARMACOGENÓMICA .....	62
7. CONCLUSÃO.....	64
BIBLIOGRAFIA .....	65
ANEXOS .....	84

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 2.2.2</b> – Classificação dos transtornos do humor.....	6
<b>Figura 2.3.1</b> - Prevalência das principais perturbações mentais em Portugal .....	7
<b>Figura 3.2.1</b> - Casos de depressão nas diferentes regiões do mundo .....	11
<b>Figura 3.4.4.1</b> - Representação da hipótese das monoaminas .....	19
<b>Figura 3.4.4.2</b> - Efeitos das três monoaminas (serotonina, dopamina e noradrenalina) no organismo e relação ente elas .....	19
<b>Figura 4</b> - Fases do tratamento da depressão e fases da doença.....	24
<b>Figura 4.2.1.1</b> – Dois modos diferentes de neurotransmissão monoaminérgica .....	28
<b>Figura 5.</b> – Representação dos diferentes fenótipos relacionados com a diversidade de resposta ao tratamento da depressão.....	34
<b>Figura 5.1.2.1</b> - Diferenças na recaptção da serotonina da fenda sináptica pelos SERT .....	41
<b>Figura 5.2.1</b> - Evolução do consumo dos principais antidepressivos em Portugal Continental entre 2000 e 2012.....	48
<b>Figura 5.2.2.1</b> - Representação do metabolismo da fluoxetina.....	51
<b>Figura 5.2.5.1</b> - Metabolização da venlafaxina pelas enzimas da família do citocromo P450.....	55
<b>Figura 5.2.7.1</b> - Vias do metabolismo da mirtazapina.....	58

## ÍNDICE DE TABELAS/QUADROS

<b>Quadro 2.2.1-</b> Diferenças entre os dois principais sistemas de classificação de doenças mentais.....	5
<b>Quadro 3.1.1 –</b> Características dos principais transtornos depressivos.....	10

## LISTA DE ANEXOS

<b>ANEXO 1:</b> <i>Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR16)</i> .....	84
---	----

## LISTA DE SIGLAS

<b>5-HT</b>	5-hidroxitriptamina (serotonina), de <i>5-HydroxyTryptamine</i>
<b>5-HTR</b>	Recetor de serotonina, de <i>5-HydroxyTryptamine Receptor</i>
<b>5-HTT</b>	Transportador de serotonina, de <i>5-HydroxyTryptamine Transporter</i>
<b>5-HTTLPR</b>	Região polimórfica ligada ao transportador de serotonina, de <i>5-HydroxyTryptamine Transporter-Linked Promoter Region</i>
<b>ABCB<sub>1</sub></b>	<i>ATP Binding Cassette subfamily B member 1</i>
<b>ACTH</b>	Hormona adreno-cortico-trópica
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ADT</b>	Antidepressivos tricíclicos
<b>BA</b>	<i>Behavioural Activation</i>
<b>BDNF</b>	Fator neurotrófico derivado do cérebro, de <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
<b>CBT</b>	Terapia cognitivo-comportamental, de <i>Cognitive Behavioural Therapy</i>
<b>CRF</b>	Fator da libertação da corticotrofina, de <i>Corticotropin-Releasing Factor</i>
<b>CYP450</b>	Citocromo da família P450
<b>DAT</b>	Transportador de dopamina, de <i>Dopamine Transporter</i>
<b>DBS</b>	Estimulação cerebral profunda, de <i>Deep Brain Stimulation</i>
<b>DD</b>	Distímia
<b>DDD</b>	Quantidade de fármaco consumida
<b>DG</b>	Girus denteado, de <i>Dentate Gyrus</i>
<b>DSM-V</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
<b>ECT</b>	Eletroconvulsoterapia, de <i>ElectroConvulsive Treatment</i>
<b>EM</b>	Metabolizadores normais, de <i>Extensive Metabolizers</i>

<b>FKBP5</b>	<i>FK506-Binding Protein 5</i>
<b>GWAS</b>	<i>Genome-Wide Association Studies</i>
<b>HPA</b>	Eixo hipotalâmico-hipofisiário-adrenal, de <i>Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis</i>
<b>ICD-10</b>	<i>International Statistical Classification of Diseases</i>
<b>IL-1</b>	Interleucina 1
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IM</b>	Metabolizadores intermédios, de <i>Intermediate Metabolizers</i>
<b>IMAO-A</b>	Inibidores da mono-amino-oxidase tipo A
<b>IPT</b>	Psicoterapia interpessoal, de <i>InterPersonal Therapy</i>
<b>ISRS</b>	Inibidores seletivos de recaptção de serotonina
<b>ISRSN</b>	Inibidores seletivos de recaptção de serotonina e naradrenalina
<b>MAO</b>	Mono-amino-oxidase
<b>MDD</b>	Transtorno depressivo maior, de <i>Major Depressive Disorder</i>
<b>NR3C1</b>	<i>Nuclear Receptor subfamily 3 group C member 1</i>
<b>OMS</b>	Organização mundial de saúde
<b>PFC</b>	Cortéx pré-frontal, de <i>Pré-Frontal Cortex</i>
<b>PM</b>	Metabolizadores lentos, de <i>Poor Metabolizers</i>
<b>PST</b>	Terapia de resolução de problemas, de <i>Problem-Solving Therapy</i>
<b>QIDS</b>	<i>Quick Inventory of Depressive Symptomatology</i>
<b>RFLP</b>	Polimorfismo no comprimento do fragmento de restrição, de <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
<b>SERT</b>	Transportador de serotonina, de <i>SERotonin Transporters</i>
<b>SNP</b>	Polimorfismo de nucleótido único, de <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>

<b>TMS</b>	Estimulação magnética transcraniana, de <i>Transcranial Magnetic Stimulation</i>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa, de <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
<b>TSH</b>	Hormona estimuladora da tiroide, de <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>
<b>UM</b>	Metabolizadores ultra-rápidos, de <i>Ultrarapid Metabolizers</i>
<b>VNRT</b>	<i>Variable Number of Tandem Repeats</i>
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

# CAPÍTULO 1

## 1. ENQUADRAMENTO

### 1.1. INTRODUÇÃO

A saúde mental, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é caracterizada por um estado de bem-estar com o qual as pessoas conseguem responder de forma adequada ao stresse provocado pelo quotidiano <sup>(1)</sup>. Posto isto, a saúde rege-se por um leque de condicionantes sociais, pessoais, económicos e ambientais que têm repercussões na saúde pessoal e da população <sup>(2)</sup>. Esta forma de saúde está dividida em vários géneros: a satisfação emocional, que se define pelos sentimentos de alegria, satisfação, entre outros; o bem-estar psicológico, que corresponde à motivação pessoal, aceitação e evolução e, por fim, o conforto social no qual o indivíduo faz para pertencer à comunidade e é, então, aceite socialmente <sup>(3)</sup>.

As pessoas não saudáveis psicologicamente podem desenvolver problemas mentais com variados sintomas. Estes transtornos mentais passam pela esquizofrenia, depressão, incapacidades intelectuais e problemas relacionados com abuso de substâncias psicotrópicas <sup>(4)</sup>. Contudo, a depressão é o transtorno mais recorrente na população a nível global, prevendo-se um aumento da mesma em 2030, levando a que se torne a principal causa de doença no mundo <sup>(5)</sup>.

A depressão é, portanto, uma condição médica séria que tem um efeito negativo sobre o humor das pessoas, deixando-as sem interesse ou prazer por atividades antes apreciadas. Os sintomas costumam perdurar durante, pelo menos, duas semanas. Este transtorno mental, apesar de prejudicar indivíduos de todas as idades, é agravado por situações sociais e pessoais problemáticas, como, por exemplo, estados de pobreza, desemprego, morte de entes queridos, problemas com álcool e uso de estupefacientes e situações de doença física, assim como situações normais de rutura de um relacionamento amoroso. É importante, então, a sua monitorização, visto que, neste momento, é a razão maioritária de mortes por suicídio, cujo número já ronda os 800,000 por ano, em todo o mundo <sup>(6,7)</sup>. Efetivamente, esta doença tem uma componente neurobiológica, que está interligada com possíveis irregularidades funcionais e estruturais do cérebro, e apesar de ser uma condição de etiopatogenia de várias dimensões, onde a genética e o stresse são

fatores críticos na determinação da mesma, o seu estudo tem demonstrado um progresso positivo <sup>(8,9)</sup>.

Deste modo, estando os transtornos depressivos cada vez mais permanentes na população, a nível global, é indispensável a existência de profissionais de saúde capazes de fazer o diagnóstico correto e tratamento adequado dos mesmos. Atualmente, há países que apenas têm disponível um psiquiatra por 100,000 habitantes e ainda menos neurologistas, valores que correspondem a mais de 45% da população mundial <sup>(7)</sup>. O tratamento da depressão passa por métodos farmacológicos e não farmacológicos, onde a sua combinação pode ser favorável, levando a que a maior parte dos doentes tenha uma resposta positiva ao tratamento, sendo notada uma melhoria nos sintomas <sup>(10,11)</sup>.

Uma vez que os transtornos depressivos são condicionados por fatores genéticos, é importante uma investigação aprofundada dos genes e dos seus polimorfismos. Em geral, as variantes genéticas correspondem a polimorfismos de nucleótido único ou SNPs (do termo anglo-saxónico *Single Nucleotide Polymorphisms*), que são detetados em estudos genéticos. Estes polimorfismos mostraram estar associados a uma dada resposta à terapêutica da depressão de certas maneiras, desde mutações a nível dos genes que metabolizam os fármacos até mutações nos próprios recetores de neurotransmissores. Desta maneira, é crucial a existência de estudos farmacogenómicos, cujo o foco é a aquisição de conhecimento de como os fatores genéticos se relacionam com a variabilidade interindividual na resposta à terapêutica, para que, através de uma terapêutica individualizada, se evitem situações de perigo nos doentes diagnosticados com estes transtornos <sup>(12,13)</sup>.

## 1.2. OBJETIVOS

Esta dissertação tem como objetivo principal dar a conhecer uma das doenças do século, que caminha para se tornar a principal causa de morte daqui a uns anos, a depressão, e avaliar de que forma a genética pode influenciar a segurança e a eficácia do tratamento com principais antidepressivos. Para além disso, visa apresentar um conceito relativamente recente, o da “medicina personalizada”, que poderá ser o futuro da medicina no que toca ao tratamento de cada um consoante o seu genótipo e as suas necessidades individuais.

### 1.3. METODOLOGIA

Esta dissertação trata-se de um trabalho de revisão bibliográfica acerca da maneira como as variações genéticas podem alterar a forma como cada um dos indivíduos afetados pela depressão respondem ao tratamento dos antidepressivos.

A dissertação em questão resume-se a uma pesquisa feita de março de 2017 a setembro de 2018 e envolveu a análise de uma série de documentos como trabalhos, artigos científicos, livros, revistas e jornais científicos. Estes documentos foram conseguidos, principalmente, através de base de dados online, como o PubMed, ResearchGate, entre outras. Termos importantes usados na pesquisa foram “depression”, “pharmacogenomics of depression”, “antidepressants” e “gene polymorphisms and antidepressants”.

## CAPÍTULO 2

### 2. OS TRANSTORNOS MENTAIS

#### 2.1. BREVE HISTÓRIA

Inicialmente, os transtornos mentais eram determinadas pelo que era diferente aos olhos da sociedade, isto é, atitudes e maneiras de falar, que ao não se assemelharem aos da maioria da população, eram interpretadas como ‘anormais’<sup>(14)</sup>. As pessoas, postas de parte pela população por estas diferenças, eram acusadas de estarem possuídas por espíritos e até serem resultado de “castigos” divinos<sup>(14)</sup>. No entanto, estes transtornos mentais ainda são, por alguns, definidos consoante os valores de uma determinada sociedade numa determinada altura histórica, pois o que é considerada uma atitude normal numa sociedade numa parte do mundo pode ser, noutra parte do mundo, considerada anormal. (Por exemplo, atualmente a homossexualidade ainda é considerada por muitos indivíduos uma perturbação mental)<sup>(14)</sup>.

Por volta de 400 a.C., Hipócrates usava palavras como “melancolia” e “mania” para descrever estes transtornos<sup>(15,16)</sup>. Bastante mais tarde, em meados do século XIX, Jules Farlet desenvolveu uma condição médica denominada “folie circulaire”, que se baseava na alternância de humor entre depressão e mania. Emil Kraepelin descreve no final daquele século (1899) a psicose maníaco-depressiva usando uma parte significativa dos critérios de classificação que vigoravam na transição do século XX para o século XXI<sup>(16)</sup>. Apesar disso, nos primórdios do século XX, era ainda bastante difícil de diferenciar os vários tipos de transtornos, sendo o diagnóstico pouco fiável<sup>(15)</sup>. Atualmente, o conceito de transtorno mental ainda se encontra em vias de estudo, no que toca à procura da correlação entre o comportamento da pessoa e o que acontece a nível neurobiológico<sup>(14)</sup>. Assim, os sistemas oficiais de classificação, o ICD-10 –*International Statistical Classification of Diseases* e o DSM-V - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, continuam essenciais para melhorar a comunicação e permitir que a investigação continue<sup>(15)</sup>.

## 2.2. CONCEITOS

Os transtornos mentais manifestam-se não só a nível dos sintomas, mas, também, a nível do desempenho incompetente no quotidiano do indivíduo, esta incapacidade pode ser experienciada como: uma dor crónica resultante de uma doença, limitações de execução de certas funções diárias ou, ainda, deficiente participação em certos domínios da vida <sup>(17)</sup>.

Estes transtornos reproduzem, então, uma disfunção nos processos biológicos, psicológicos e de desenvolvimento implícitos ao funcionamento mental. São definidos, através de sistemas oficiais de classificação (ICD-10 e DSM-V) como síndromes referentes a conjuntos de sintomas organizados em diferentes contextos <sup>(17,18)</sup>. No entanto, estes sistemas de classificação variam, sensivelmente, na classificação dos transtornos mentais, apresentando algumas diferenças, como podemos verificar na Quadro 2.2.1 <sup>(19)</sup>.

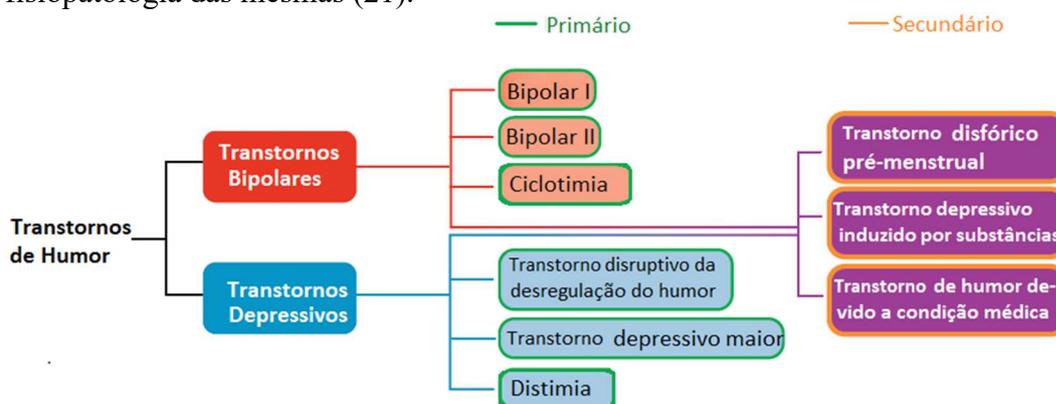
**Quadro 2.2.1-** Diferenças entre os dois principais sistemas de classificação de doenças mentais (18,20) [Adaptado de Reed *et al.* (19)].

ICD-10	DSM-V
Transtorno do Desenvolvimento Psicológico	Transtorno do Neurodesenvolvimento
Esquizofrenia, Desordens Esquizotípicas e Delirantes	Espectro da Esquizofrenia e Outros Transtornos Psicóticos (Não há um grupo geral de transtornos do humor)
Transtornos do Humor	
Transtornos Bipolares	Transtornos Bipolares
Transtornos Depressivos	Transtornos Depressivos
Transtornos Neuróticos, Relacionados ao Stresse	Transtornos de Ansiedade
Somatoformes (Grupo geral que contém subgrupos onde se incluem os outros transtornos do DSM-5)	Transtorno Obsessivo-Compulsivo e Transtornos Relacionados
	Transtornos Relacionados ao Trauma e a Stressores
	Transtornos Dissociativos
	Transtorno de Sintomas Somáticos e Transtornos Relacionados
Síndromes Comportamentais associados a Distúrbios Fisiológicos e Fatores Físicos (Grupo geral que contém onde se incluem os outros transtornos do DSM-5)	Transtornos Alimentares
Transtornos Comportamentais e Emocionais com início geralmente na Infância e na Adolescência	Transtornos do Sono-Vigília
Transtornos Mentais e Comportamentais devido ao uso de Substâncias	Disfunção sexual
Transtornos da Personalidade e do Comportamento dos adultos (Grupo geral que contém subgrupos onde se incluem os outros transtornos do DSM-5)	Transtornos da Eliminação
	Transtornos Relacionados a Substâncias e Transtornos Aditivos
	Transtornos Disruptivos, do Controle de Impulsos e da Conduta
	Disforia de Género
	Transtornos da Personalidade
	Transtornos Parafilicos
Transtornos Mentais Orgânicos incluindo Sintomáticos	Transtornos Neurocognitivos
Transtorno Mental Não Especificado	Outros Transtornos Mentais
(Incluídos no Capítulo das "Doenças do Sistema Nervoso" e no Capítulo das "Lesões, Envenenamentos e outras Consequências de Causas Externas" do ICD-10)	Transtornos do Movimento Induzidos por Medicamentos e Outros Efeitos Adversos de Medicamentos
(Incluídas no Capítulo "Fatores que Influenciam Estados de Saúde e o Contacto com Serviços de Saúde" do ICD-10)	Outras Condições que Podem ser Foco da Atenção Clínica
Retardamento mental	(Incluído no grupo geral "Transtorno do Neurodesenvolvimento" do DSM-5)

Deste modo, existem vários tipos de doenças mentais com diferentes apresentações sintomatológicas, um dos quais consiste nos transtornos do humor no qual se incluem os depressivos e os bipolares, como está demonstrado na Figura 2.2.2, de acordo com o sistema ICD-10<sup>(21)</sup>.

O humor é uma situação neurofisiológica constante e, muitas vezes, consciente cuja intensidade do mesmo pode variar ao longo do tempo. É o estado emocional predominante e pode ser manifestado de formas bastante extremas: aumento do prazer, energia e ansiedade ou aumento da tristeza, cansaço e apatia<sup>(22)</sup>. Assim, as perturbações do humor são doenças onde, como o nome indica, se observam variações significativas do estado psicológico de uma dada pessoa e estão, muitas vezes, diretamente ligadas a outros tipos de doenças mentais. Além disso, é interessante observar que a probabilidade de um doente com um transtorno psiquiátrico de vir a sofrer de depressão é extremamente alta<sup>(21)</sup>.

A origem destas perturbações ainda não é completamente conhecida, mas vários autores defendem que são causas associadas a fatores biológicos, como a desregulação ao nível dos neurotransmissores; ambientais e psicossociais<sup>(23,24)</sup>. Em conjunto, todos estes elementos, provocam uma desregulação das funções da mente e cérebro do indivíduo e, conseqüentemente, desencadeiam sinais clínicos e sintomas, que se organizam em síndromes e são, então, denominados de transtornos do humor. De maneira que, uma junção de modelos psicológicos e neurobiológicos correspondem à etiologia e fisiopatologia das mesmas (21).



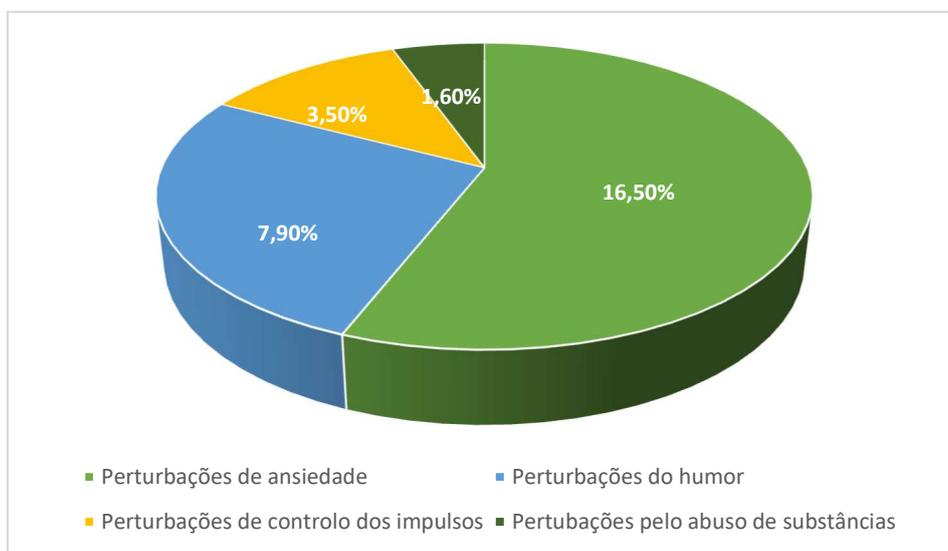
**Figura 2.2.2** – Classificação dos transtornos do humor [Adaptado de Malhi *et al*<sup>(21)</sup>].

Assim, os diferentes fatores, que dão origem às várias perturbações existentes, vão levar a que haja uma abordagem da classificação, tratamento e explicação especial para cada um dos transtornos mentais <sup>(25)</sup>.

### 2.3. EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS MENTAIS

As perturbações mentais correspondem a cerca de 1/3 do peso da doença, a nível mundial, na adolescência e na idade jovem adulta. As mesmas contribuem em, sensivelmente, 12% para a carga global da doença, onde nos países desenvolvidos corresponde a 23%. Espera-se, mundialmente, que no ano de 2020 a percentagem suba para os 15% <sup>(5,26,27)</sup>.

Em Portugal, 1/5 da população sofre de um transtorno psiquiátrico e é o segundo país, europeu, com a maior prevalência deste grupo de doença (22.9%). Os transtornos que mais existem em Portugal, por ordem de prevalência (cf. Figura 2.3.1.), são as perturbações de ansiedade, as perturbações do humor, as perturbações do controlo de impulsos e as perturbações por abuso de substâncias <sup>(28)</sup>.



**Figura 2.3.1-** Prevalência das principais perturbações mentais em Portugal <sup>(28)</sup>.

Os transtornos mentais são grandes responsáveis pelo aumento de morbidade e incapacidade no mundo <sup>(29)</sup>. O indicador Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (DALYs – do termo anglo-saxónico *Disability-Adjusted Life Years*) possibilita o conhecimento dos casos não-fatais, ou seja, o indicador de Anos Vividos com Incapacidade (YDLs- do termo anglo-saxónico *Years Lived with Disability*) (30). Seguidamente, o DALYs é responsável, também, pela obtenção do indicador de Anos de Vida Perdidos (YLLs- do termo anglo-saxónico *Years of Life Lost*), que consiste na avaliação da mortalidade prematura <sup>(30)</sup>. Em 2013, a nível global, 5.4% do valor de DALYs e 17.4% do valor de YLLs era devido aos transtornos mentais <sup>(30)</sup>. Atualmente, cinco das 10 principais causas de incapacidade global coincidem com as perturbações mentais: depressão, problemas ligados ao álcool, esquizofrenia, transtorno bipolar e demência <sup>(29)</sup>.

Não só as doenças mentais apresentam uma alta taxa de morbidade, como uma grande taxa de mortalidade <sup>(31)</sup>. A relação entre a mortalidade e os transtornos mentais é bastante sensível, pois as pessoas não morrem diretamente da doença, mas sim dos sintomas. Estes sintomas podem vir a ter como resultado o suicídio, que acaba por ser a 10<sup>a</sup> causa de morte a nível global, onde 90% são devido a estas perturbações <sup>(30-32)</sup>.

## CAPÍTULO 3

### 3. A DEPRESSÃO

#### 3.1. OS DIFERENTES TRANSTORNOS DEPRESSIVOS

A depressão é, na verdade, classificada como um conjunto de perturbações de humor, chamadas de transtornos depressivos, que podem ser episódicas, recorrentes ou crónicas<sup>(33)</sup>. Estas são divididas em: a) transtorno depressivo maior ou depressão maior (MDD – do termo anglo-saxónico *Major Depressive Disorder*); b) transtorno disruptivo da desregulação do humor; c) transtorno depressivo persistente ou distímia (DD- do termo anglo-saxónico *dysthymia* ou *persistente depressive disorder*); d) transtorno disfórico pré-menstrual; e) transtorno depressivo induzido por substâncias; e, para finalizar, f) transtorno depressivo provocado por outra condição médica<sup>(33)</sup>. No Quadro 3.1.1 encontra-se um resumo das principais características das principais perturbações depressivas.

Os transtornos depressivos são compostos por um leque de perturbações que se distinguem entre elas pela duração, momento e etiologia; por outro lado, todas têm em comum o sentimento de tristeza, vazio e humor suscetível a variações radicais<sup>(18)</sup>.

Deste modo, o MDD é a condição mais clássica neste grupo. O MDD é caracterizado por episódios distintos, com duração de pelo menos duas semanas, em que o indivíduo passa por mudanças óbvias a nível emocional, cognitivo e das funções neurovegetativas<sup>1(18,33)</sup>.

O transtorno disruptivo da desregulação do humor foi o último a fazer parte dos transtornos depressivos. Afeta crianças até aos 12 anos que apresentam irritabilidade persistente e episódios frequentes de descontrolo comportamental<sup>(18)</sup>. Este transtorno serve então para descrever crianças com irritabilidade crónica, isto é, irritabilidade que excede o que era esperado para uma criança “normal”<sup>(34)</sup>.

Igualmente, a distímia (transtorno depressivo persistente) faz parte deste grupo de transtornos e representa a forma crónica da depressão em que os sintomas podem durar

---

<sup>1</sup>Funções vitais importantes ao funcionamento do organismo, funções vegetativas - aparelho cardiorrespiratório, glândulas endócrinas, musculatura lisa, aparelho polissebáceo e sudoríparo, etc<sup>(255)</sup>.

pelo menos dois anos, onde a maior parte do dia é passado em estado depressivo<sup>(33)</sup>. Isto deve-se ao facto de a distímia ter um início precoce, dificultando, assim, a melhora dos sintomas, pois tornam-se parte do quotidiano<sup>(35)</sup>.

O transtorno disfórico pré-menstrual, também, um transtorno depressivo, consiste no aparecimento de sintomas cognitivo-afectivos e físicos durante o ciclo menstrual da mulher com tendência a aumentar de ano para ano, que se iniciam na semana anterior à menstruação e melhoram ligeiramente nos dias correspondentes à menstruação<sup>(33,36)</sup>. Esta doença afeta milhões de mulheres em todo o mundo e os seus sintomas variam entre sensibilidade afetiva, irritabilidade/raiva acrescida devido a problemas interpessoais, humor deprimido, desespero e pensamentos auto-depreciativos e ansiedade<sup>(36)</sup>.

Para finalizar, existem medicamentos prescritos, abuso de substâncias e condições médicas que se associam a manifestações parecidas com a depressão originando as duas últimas classes de desordens depressivas: a desordem depressiva induzida por substâncias e a desordem depressiva provocada por outra condição médica<sup>(33)</sup>.

**Quadro 3.1.1** – Características dos principais transtornos depressivos [Adaptado de Malhi *et al.*<sup>(21)</sup>].

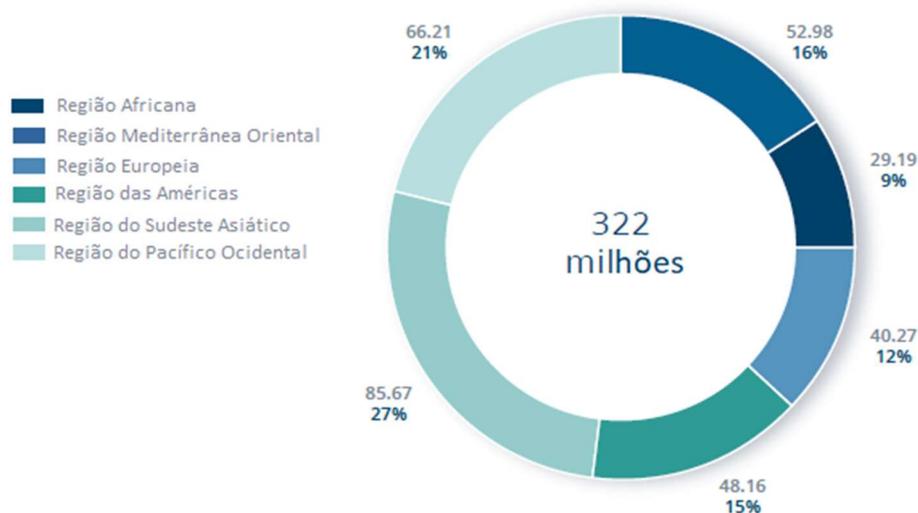
	Episódios	Depressão		Possível Psicose
		Duração	Gravidade sintomas	
MDD	Depressivos	2 semanas	Marcado comprometimento	Sim
Distímia	Depressivos	2 anos	Comprometimento clínico significativo	Não
Transtorno disruptivo da desregulação do humor	Irritabilidade crónica e temperamento impulsivo	>12 meses sem ultrapassar 3 meses de ausência de sintomas	≥ a 3 crises de explosões temperamentais por semana	Não
Transtorno disfórico pré-menstrual	Depressivos	Semana final antes da menstruação até alguns dias depois	Causa sofrimento ou interfere com o funcionamento	Não

### 3.2. EPIDEMIOLOGIA DA DEPRESSÃO

A depressão afeta, neste momento, 322 milhões de pessoas a nível mundial e é mais incidente em pessoas do sexo feminino <sup>(7)</sup>. A quantidade de pessoas que sofre de depressão teve um aumento de 18,4% entre 2005 e 2015 <sup>(7)</sup>. Esta perturbação não só altera a morbilidade e a mortalidade via suicídio, como também pode agravar o prognóstico ou aumentar o risco de outras doenças, tais como as denominadas doenças “orgânicas”<sup>2</sup> <sup>(9)</sup>. Geograficamente, a região do sudeste asiático é a que contém mais pessoas afetadas pelas perturbações depressivas (27% da população mundial) e a região com menor incidência é a região africana com um valor de 9% da população mundial <sup>(7)</sup>.

A incidência mundial, atualmente, está em constante crescimento, nomeadamente nos grupos etários de 7 aos 17 anos com uma prevalência entre 0,5% e 2,5%, onde é mais prevalente nos adolescentes do que em crianças <sup>(37)</sup>.

No ano de 2015, um em quatro portugueses sofria de depressão, onde os mais prejudicados eram as mulheres e os reformados com um valor de incidência de 36,5% <sup>(38)</sup>.



**Figura 3.2.1-** Casos de depressão nas diferentes regiões do mundo (em % e valor quantitativo em milhões de indivíduos) [Adaptado de WHO (7)].

<sup>2</sup> Doenças orgânicas são caracterizadas pela presença de alterações físicas e bioquímicas em células, tecidos ou órgãos.

Deste modo, a depressão afeta cerca de 20% da população portuguesa e é possivelmente, neste momento, o motivo principal de incapacidade e a segunda causa de perda de anos de vida saudáveis <sup>(39)</sup>.

Em 2015, 1,5% do total das mortes mundiais ocorreram devido a suicídios <sup>(7)</sup>. A depressão, atualmente, é das principais causas de morte por suicídio, no mundo, cujo valor ronda as 800 mil por ano <sup>(7)</sup>. Em Portugal, a depressão é responsável por 4% das mortes por suicídio e são, maioritariamente, relacionadas com pessoas idosas ( $\geq 65$  anos, 60-80%) e homens <sup>(40)</sup>.

### 3.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DEPRESSÃO

#### 3.3.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DO COMPORTAMENTO DEPRESSIVO

A forma como a depressão influencia o dia-a-dia de um indivíduo é diferente, mas ainda assim, há sintomas comuns <sup>(41)</sup>. Os sintomas da depressão, por vezes, podem ser comparados a acontecimentos negativos durante a vida de um indivíduo que, pode não ter uma relação direta com esta perturbação <sup>(41)</sup>. Porém, quantos mais sintomas a pessoa apresenta, dependendo também da sua intensidade e duração, o mais provável é estar a sofrer de depressão <sup>(41)</sup>.

Os dois sintomas mais característicos da depressão são o estado de humor deprimido e anedonia, durante a maior parte do dia quase todos os dias. Em crianças e adolescentes estes sintomas podem-se traduzir em irritabilidade e a perda de interesse e prazer em algumas ou todas as atividades do dia-a-dia quase todos os dias <sup>(18,42)</sup>. Adicionalmente, são consequência deste transtorno, sintomas como: a mudança de apetite levando a alterações de peso, onde em crianças a dificuldade de ganho de peso aumenta; insónia ou hipersónia; agitação ou retardação psicomotora; fadiga ou perda de energia; o sentimento de inutilidade, ou sentimento de culpa excessiva ou inapropriada; a capacidade diminuída de pensar e concentrar-se, ou indecisão constante; e, para finalizar, a presença constante de pensamentos acerca da morte, constante idealização de suicídio sem um plano determinado, ou tentativa de suicídio ou plano de cometer suicídio <sup>(18,42)</sup>. A ocorrência destes sintomas é frequente, tendo lugar quase todos os dias <sup>(18,42)</sup>.

### 3.3.2. DIAGNÓSTICO DA DEPRESSÃO

O diagnóstico desta perturbação inicia-se a partir de uma consulta com um médico, especializado na área, onde são feitas questões ao doente de forma a alcançar um diagnóstico fiável e específico<sup>(33)</sup>. Nessa consulta, o doente descreve o(s) sintoma(s) a nível da intensidade, duração e extensão do(s) mesmo(s) com a ajuda de uma lista de perguntas clinicas presentes no *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (QIDS-SR16), o qual está presente no Anexo 1<sup>(33)</sup>. Este quantifica os sintomas somáticos e psicológicos da depressão, incluindo a idealização de suicídio e/ou plano e intenção de suicídio<sup>(33)</sup>.

É importante que o médico se questione acerca da existência de recentes acontecimentos stressantes na vida do doente de maneira a perceber a origem do episódio depressivo, e saber se o doente sofreu no passado de episódios relacionados com doenças psiquiátricas<sup>(33)</sup>.

#### I. Crítérios de Diagnóstico

Como referido, anteriormente, nesta monografia existem dois sistemas de classificação e de diagnóstico, o ICD-10 e o DSM-V. Segundo a última versão do DSM-V, cinco ou mais dos nove sintomas, descritos na secção 3.3.1, devem estar presentes durante o mesmo período de duas semanas e têm de representar uma alteração ao comportamento anterior. Além disso, pelo menos um dos sintomas, humor depressivo ou perda de interesse/prazer por atividades antes apreciadas, deve estar presente no diagnóstico para se tratar de depressão<sup>(18)</sup>.

Ainda segundo o DSM-V, a depressão varia conforme o tipo, a gravidade ou número de sintomas. Cinco sintomas vão determinar a gravidade da depressão: a sensação de angústia, a sensação de cansaço, a dificuldade em se concentrar devido a estado de preocupação, a sensação de medo e o receio de perder o controlo de si próprio. Desta maneira, a depressão, segundo a gravidade, classifica-se em ligeira (presença de 2 sintomas), moderada (presença de 3 sintomas), ou grave (presença de 4 ou 5 sintomas com agitação motora)<sup>(21,42)</sup>. De acordo com as particularidades da doença, esta classifica-se, consoante os episódios (conjunto de sintomas), nomeadamente com a ocorrência de um único episódio; de um episódio recorrente, sendo sazonal; ou com a presença de ciclos

rápidos de humor<sup>(18,21)</sup>. A depressão também se pode classificar, segundo as características clínicas como presença de angústia ansiosa ou de mistura de características depressivas, depressão com características melancólicas, depressão atípica, com características de catatonia (alterações psicomotoras graves) e depressão com características psicóticas<sup>(18,21)</sup>.

É importante a capacidade de conseguir distinguir a doença bipolar de depressão. Ambas partilham algumas características como o humor depressivo, que afetam o comportamento do doente<sup>(18)</sup>. Porém, têm bastantes diferenças entre elas, nomeadamente, a duração, a etiologia e o *timing* da doença<sup>(18)</sup>. A doença bipolar em muitos doentes apresenta, no início, sintomas depressivos e, muitas vezes, esses doentes são diagnosticados com depressão e só mais tarde se chega à conclusão que sofrem de doença bipolar<sup>(18,21)</sup>. Deste modo, doentes que apresentam inicialmente sintomas depressivos e desenvolvem, mais tarde, hipomania são diagnosticados com doença bipolar<sup>(21)</sup>.

### 3.3.3. COMORBIDADE

A depressão apresenta alguns sintomas em comum com outras patologias médicas e psicológicas<sup>(42)</sup>. Aquando do diagnóstico de depressão deve-se fazer o despiste de doenças que possam ser causas desta patologia provocadas por consumo de estupefacientes, álcool ou de medicamentos psicotrópicos sob prescrição. O abuso destas substâncias tem consequências graves, aumentando o estado depressivo e podendo agravar o risco de suicídio<sup>(42)</sup>. Muitas condições médicas, como a doença pulmonar obstrutiva crónica, enfarte agudo do miocárdio e doença crónica renal, apresentam uma grande associação de comorbidade<sup>(42)</sup>. Posto isto, o despiste de depressão passa por, em primeiro lugar, fazer um hemograma, analisar o painel metabólico básico, testar a atividade do fígado, a hormona estimuladora da tiroide (TSH) e realizar um teste de gravidez para, então, rejeitar possíveis condições médicas que poderão influenciar o estado psicológico de uma pessoa<sup>(42)</sup>. No que toca a outras desordens com as quais a depressão pode coexistir, estas são a desordem de pânico, o transtorno obsessivo-compulsivo, anorexia nervosa, bulimia nervosa e o transtorno de personalidade limítrofe<sup>(18)</sup>.

### 3.4. NEUROBIOLOGIA DA DEPRESSÃO

Apesar da depressão ser das desordens mentais mais comuns e extenuantes, ainda não tem uma etiologia conhecida<sup>(43)</sup>. No entanto, o estudo da sua neurobiologia tem vindo a aumentar consideravelmente no sentido de se perceber os processos fisiopatológicos que estão na origem desta perturbação, havendo a formulação de algumas teorias sobre a sua influência nos diferentes mecanismos cerebrais<sup>(8,9,43)</sup>.

Foram elaborados modelos psicológicos para perceber como funciona o cérebro, a nível neurológico, na presença da doença, onde se enquadram alterações na neurotransmissão, anomalias no eixo hipotalâmico-hipofisiário-adrenal (HPA) associadas com o stresse crónico, baixa neuroplasticidade, inflamação e outros problemas associados aos mecanismos cerebrais<sup>(43)</sup>. Para além disso, não podemos esquecer os fatores genéticos e ambientais, que por sua vez afetam o normal desenvolvimento neuronal, podendo estar na origem do fenótipo depressivo<sup>(44)</sup>.

Deste modo, a depressão é uma doença heterogénea e tem uma fisiopatologia complexa, que engloba a neuroanatomia e mecanismos celulares, neuroquímicos e neuroendócrinos<sup>(44)</sup>.

#### 3.4.1. ALTERAÇÕES FUNCIONAIS E ESTRUTURAIS

Foi sugerida a existência de diferentes regiões cerebrais que sofrem alterações devido à depressão (córtex pré-frontal – PFC, hipocampo e amígdala cerebrosa). Estas alterações são identificadas através de estudos de neuroimagem. No entanto, ainda é necessária a recolha de informação concludente acerca destas modificações<sup>(9,45)</sup>. Até agora, não há estudos conclusivos que provem que estas alterações neurobiológicas sejam um fator que leva à depressão ou que sejam uma consequência da mesma<sup>(46)</sup>.

As diferentes estruturas cerebrais estão interrelacionadas entre si, originando circuitos neurológicos, em que se uma sofre desregulação, devido às desordens depressivas, todas as outras são atingidas<sup>(47)</sup>. Estas redes são responsáveis por aspetos da regulação do comportamento emocional<sup>(47)</sup>.

Deste modo, o córtex pré-frontal (PFC) é uma região do cérebro composta por um conjunto de regiões corticais, que estabelecem interligações com quase todas as estruturas

corticais e subcorticais (amígdala cerebolosa e hipocampo) envolvidas na emoção e cognição, sendo organizado em três sub-regiões: o PFC ventromedial, o PFC dorsolateral e o PFC orbitolateral<sup>(9,43,48)</sup>. Esta área do cérebro é um foco neural importante relacionado com o humor e processamento das emoções e tem um papel crucial no controlo atencional<sup>3</sup> da informação emocional<sup>(49)</sup>. As zonas laterais do PFC (orbitolateral e dorsolateral) são as mais afetadas pela depressão, isto é, sofrem mais perturbações cognitivas, no entanto, a região medial (ventromedial) é a que é mais afetada pela dificuldade em controlar as emoções<sup>(48)</sup>. O PFC dorsolateral sofre um desequilíbrio na atividade cortical, havendo zonas em que ocorre hiperatividade e zonas de hipoatividade, que leva ao agravamento dos sintomas depressivos<sup>(48)</sup>.

O hipocampo pode ser, funcionalmente, dividido em dorsal, intermédio e ventral. Faz também parte da sua divisão a zona CA1, CA3 e giro denteado (DG) ao longo do eixo transversal<sup>(50)</sup>. Esta região cerebral é, principalmente, conhecida por ter um papel fundamental na codificação e recuperação de memórias episódicas e de representações espaciais do nosso ambiente, de forma a possibilitar uma navegação fácil dentro dele. É importante na aprendizagem, sendo rico em recetores de corticosteroides. Tem uma ligação anatómica e fisiológica ao hipotálamo, possuindo uma conexão com o eixo HPA. É também um dos locais onde ocorre a neurogénese, pelo que tem uma capacidade aumentada de neuroplasticidade<sup>(8,51)</sup>. O hipocampo, na presença de desequilíbrios nas suas funções aquando da depressão, provoca problemas cognitivos, a nível da memória e de aprendizagem<sup>(52)</sup>.

A amígdala cerebolosa é importante na regulação e resposta emocional, mas, também, é responsável na determinação da significância de um dado estímulo do meio. Posto isto, a partir do momento em que a amígdala deteta esse estímulo, passa a informação às outras regiões cerebrais do circuito e estas iniciam a resposta comportamental e fisiológica<sup>(53,54)</sup>. Deste modo, um mau desempenho desta estrutura vai afetar o normal funcionamento do circuito e alterar as respostas comportamentais do indivíduo no seu ambiente<sup>(54)</sup>.

---

<sup>3</sup> (do inglês *attentional control*) reflete a capacidade de um indivíduo de executar a implantação atencional dirigida para um determinado objetivo<sup>(256)</sup>

Além disso, podem ocorrer no PFC e hipocampo alterações no volume na presença da depressão. Uma redução de volume nestas zonas cerebrais vai influenciar a duração da desordem depressiva e, no caso do hipocampo, pode ainda levar a uma desregulação do eixo HPA <sup>(9,55,56)</sup>. Quanto à amígdala cerebolosa, ainda há bastantes estudos controversos, no que toca a alterações no tamanho. Porém, alguns estudos defendem que esta apresenta um volume aumentado na fase inicial da doença e um volume reduzido em doentes não tratados ou com uma maior duração da doença <sup>(55)</sup>.

#### 3.4.2. EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISIÁRIO-ADRENAL (SISTEMA NEUROENDÓCRINO)

O eixo HPA é um sistema fundamental, pois ajuda o organismo a estar preparado perante situações stressantes, através da mobilização de recursos energéticos e inibição de processos que não sejam de emergência <sup>(57)</sup>. É importante nos processos de crescimento, metabólicos, imunitários e de função gonadal e desempenha uma função crucial na homeostase do organismo, após a resposta ao stress <sup>(44)</sup>.

Deste modo, após um evento stressante, o organismo responde através da libertação de hormonas e outros mediadores celulares <sup>(58)</sup>. O evento é detetado pelo córtex cerebral que o transmite ao hipotálamo e, finalmente, é ativado o eixo HPA, cuja atividade é regulada pelo fator da libertação da corticotrofina (CRF) e pela vasopressina <sup>(58)</sup>. Estas hormonas são libertadas pelo hipotálamo que, conseqüentemente, ativa a libertação, pela hipófise, da hormona adreno-cortico-trópica (ACTH) na corrente sanguínea, que por sua vez estimula a secreção de glucocorticoides (cortisol, por exemplo) <sup>(57,58)</sup>. O cortisol, como resultado final dos mecanismos do eixo HPA, liga-se a recetores de glucocorticoides, como o NR3C1 (do termo anglo-saxónico *Nuclear receptor subfamily 3 group C member 1*), localizados no eixo HPA e, através de um processo de *feedback* negativo estimula a secreção da CRF, vasopressina e ACTH, atuando igualmente a nível periférico, em diferentes órgãos <sup>(57-60)</sup>.

Até hoje, foram encontradas, em muitos doentes depressivos, várias alterações a nível do funcionamento do eixo HPA associadas ao funcionamento hiperativo em resposta ao stress <sup>(43)</sup>. Deste modo, verifica-se nos doentes uma elevada secreção de

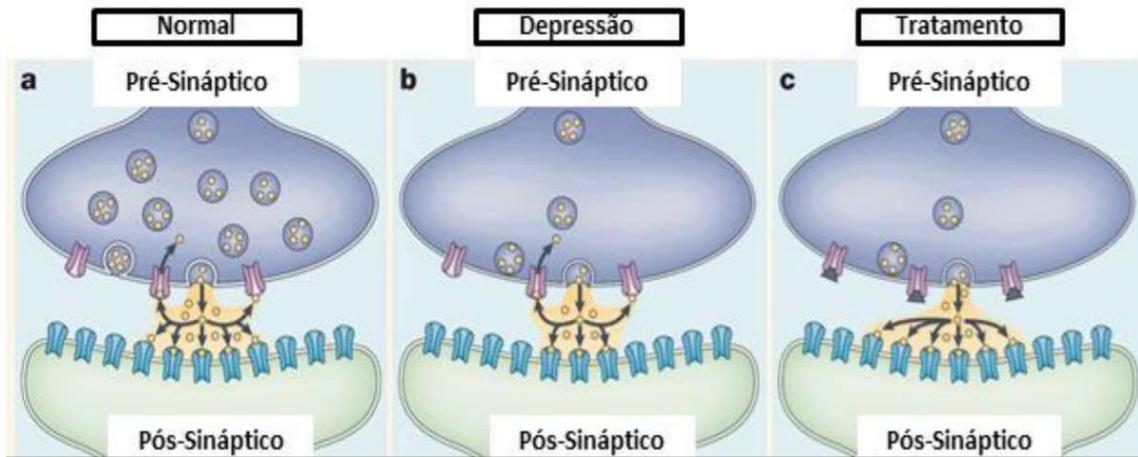
CRF, um desequilíbrio ao nível do controlo por feedback-negativo, um alargamento acentuado das glândulas adrenais e existência de hipercortisolémia<sup>(43)</sup>.

### 3.4.3. PROCESSO INFLAMATÓRIO (SISTEMA NEUROIMUNOLÓGICO)

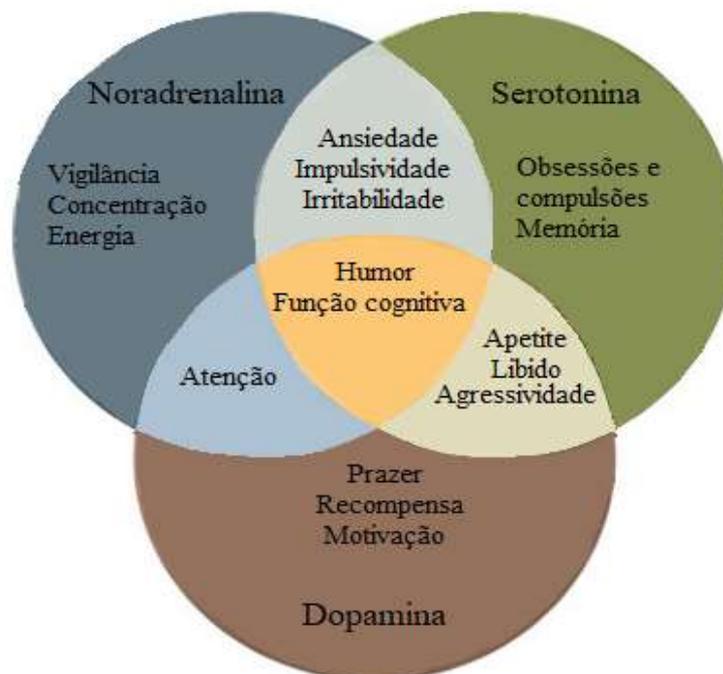
Estudos realizados demonstraram que indivíduos depressivos mostravam indícios de inflamação, pois apresentavam concentrações elevadas de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina IL-1 e IL-6, no sistema circulatório e no líquido cefalorraquidiano<sup>(58)</sup>. Acredita-se, igualmente, que existe uma relação mútua entre a inflamação e a resposta ao stress no organismo, causando uma suprarregulação do eixo HPA e glucocorticoides, e do sistema nervoso simpático, aumentando a inflamação<sup>(43)</sup>. As citocinas podem ter um grave impacto nos sintomas de humor e comportamentais da depressão. Afetam o metabolismo dos neurotransmissores, o sistema neuroendócrino (aumentam a concentração de cortisol), a neuroplasticidade, o metabolismo do glutamato e a função das células gliais, influenciando todos os mecanismos patofisiológicos desta desordem<sup>(58,61)</sup>.

### 3.4.4. A HIPÓTESE DAS MONOAMINAS

Esta hipótese defende que a depressão é causada pela subactividade das monoaminas cerebrais, tais como a serotonina, noradrenalina e dopamina<sup>(62)</sup>. Há mais de 30 anos que a hipótese das monoaminas tem sido o foco de diferentes investigações realizadas acerca da depressão. Consequentemente, foram desenvolvidas novas classes de fármacos antidepressivos baseadas neste esforço científico<sup>(62)</sup>. Na Figura 3.4.4.1 encontra-se uma representação desta hipótese e a Figura 3.4.4.2 mostra de forma resumida os efeitos das monoaminas no organismo.



**Figura 3.4.4.1-** Representação da hipótese das monoaminas, em que a imagem a) representa uma neurotransmissão normal; a b) representa uma neurotransmissão de uma pessoa afetada pela depressão e como podemos verificar existe uma diminuição da quantidade de monoaminas, e a c) representa a neurotransmissão alterada pela existência de antidepressivos. A amarelo encontram-se as monoaminas e a rosa encontra-se representados os transportadores responsáveis pela recaptação das monoaminas [Adaptado de Cunha<sup>(63)</sup>].



**Figura 3.4.4.2-** Efeitos das três monoaminas (serotonina, dopamina e noradrenalina) no organismo e relação entre elas<sup>(64)</sup>.

Deste modo, realizaram-se estudos nos quais se observou que em doentes depressivos os níveis de metabolitos de serotonina se encontravam diminuídos. Porém, quando tratados com alguns fármacos esses níveis de serotonina no cérebro aumentavam, em particular na fenda sináptica<sup>(43,65)</sup>. Para fortalecer esta hipótese, foram feitos estudos de depleção de triptofano, aminoácido importante na síntese de serotonina, que mostraram uma diminuição na síntese desta monoamina. De facto, a limitação do triptofano levou ao desenvolvimento de sintomas depressivos em indivíduos com um risco aumentado de ter depressão, provavelmente mediados por um aumento do metabolismo cerebral na zona PFC ventromedial e regiões subcorticais do cérebro<sup>(43,65)</sup>. Adicionalmente, obtiveram-se evidências experimentais que também podem haver alterações nos recetores de serotonina em indivíduos com depressão. Tais alterações estão associadas a uma diminuição da atividade daqueles recetores em várias zonas do cérebro de doentes com esta desordem. No entanto, este acontecimento não é específico da depressão e pode ocorrer em doentes com outras desordens mentais<sup>(65)</sup>. O stresse é um fator importante na ativação da atividade neuronal da serotonina, elevando os níveis extracelulares desta monoamina no núcleo dorsal da rafe<sup>(60)</sup>.

No que toca a noradrenalina, esta monoamina está, também, envolvida na regulação do humor, como foi comprovado pela descoberta da eficácia dos diferentes fármacos que inibem a sua recaptção<sup>(43,65)</sup>. O stresse, estimula a produção e libertação de noradrenalina, pois causa um aumento na secreção de CRF. Este fator, por sua vez, vai ativar a libertação de ACTH, levando à libertação de noradrenalina e cortisol da glândula adrenal<sup>(43,60)</sup>. Deste modo, foi avançada a hipótese de que o sistema central da noradrenalina sofre uma disfunção num indivíduo com depressão<sup>(65)</sup>. Além disso, nestes doentes os níveis de metabolitos de dopamina, encontram-se reduzidos no líquido cefalorraquidiano e no plasma da veia jugular, o que sugere uma diminuição da metabolização deste neurotransmissor<sup>(65)</sup>. Igualmente, a ligação do transportador da dopamina estriatal e a absorção da mesma estão reduzidas o que provoca uma diminuição da neurotransmissão da mesma<sup>(65)</sup>. A redução da transmissão dopaminérgica, realizada experimentalmente no núcleo *accumbens*, foi associada a sintomas anedónicos e dificuldade na realização de tarefas de processamento de recompensas em indivíduos com maior risco para a depressão<sup>(65)</sup>.

O eixo HPA tem uma influência neste sistema de monoaminas, pois é inervado pelos sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos, havendo uma interação entre o eixo e estes sistemas durante a resposta ao stresse do organismo. O stresse leva a ativação do eixo HPA que, por sua vez, vai induzir a libertação de glucocorticoides. Este efeito estimula a libertação de dopamina; influencia a atividade ou síntese da tirosina hidroxilase<sup>4</sup> no núcleo *accumbens*; aumenta a sensibilidade dos recetores de noradrenalina e, por fim, leva a que os glucocorticoides exerçam um efeito estimulante sobre a atividade da triptofano hidroxilase, enzima que intervém na biossíntese de serotonina<sup>(60)</sup>.

#### 3.4.5. A NEUROPLASTICIDADE

A neuroplasticidade refere-se à capacidade que o sistema neural tem perante um estímulo interno ou externo de se adaptar e, também, alterar a resposta a um futuro estímulo<sup>(66)</sup>. Foi demonstrada também a relevância da neurotrofina Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) na plasticidade sináptica, que se encontra diminuída em indivíduos com depressão<sup>(67)</sup>. Assim, a neuroplasticidade é a maneira do cérebro se adaptar ao stresse, estando desajustada na presença de transtornos depressivos<sup>(66)</sup>. Foram encontradas diferentes situações em doentes com depressão, como baixa neuroplasticidade no hipocampo e PFC e, reduzidas concentrações de fatores neurotróficos, nomeadamente do BDNF. Porém, existem fortes indicações que os antidepressivos corrigem estas duas situações<sup>(66)</sup>.

#### 3.5. ETIOPATOGENIA DA DEPRESSÃO

A etiologia da depressão é uma questão relativa, pois para um certo indivíduo vários fatores podem conduzir a episódios depressivos, mas para outro indivíduo pode apenas ser um fator que alavanca esta desordem<sup>(68)</sup>. Portanto, existem vários estímulos com origem no contexto social, genéticas e psicológicas que se acredita serem causas para o desenvolvimento desta doença<sup>(18)</sup>.

Desta maneira, o maior estímulo para o desencadear da depressão pensa-se ser o stresse, cujo efeito a nível do cérebro abrange vários pontos da neurobiologia, como a

---

<sup>4</sup> Enzima que participa na formação das monoaminas dopamina e, conseqüentemente, noradrenalina<sup>(60)</sup>.

neuroplasticidade, o sistema neuroimunológico e neuroendócrino, e o sistema das monoaminas, consistindo então no despoletar da desordem em questão <sup>(43,60,66,69)</sup>.

A exposição ao stresse é influenciada pelo contexto social de cada indivíduo, ou seja, de um conjunto de acontecimentos na vida de cada um, como o sofrimento de algum trauma em criança (por exemplo, violação, falecimento de ascendentes diretos, e/ou mau ambiente familiar). Em alternativa, já em adulto, o stresse pode ser originado pelo sofrimento devido a morte de entes queridos ou, então, devido a pobreza, desemprego, desacordos familiares. Embora possa haver outras causas, estas são as mais comuns <sup>(70)</sup>.

Devido às diferenças de indivíduo para indivíduo, a resposta ao stresse varia conforme o carácter psicológico da pessoa. Assim, indivíduos que reagem bem ao stresse poderão evitar eventuais efeitos negativos. Porém, caso sofram algum efeito menos positivo, são capazes de recuperar mais facilmente do que indivíduos que têm maior dificuldade em lidar com situações stressantes <sup>(70)</sup>. Deste modo, a personalidade da pessoa afeta a sua vulnerabilidade ao stresse, sendo esta característica um importante fator de risco para indivíduos predispostos a desenvolver depressão <sup>(70,71)</sup>.

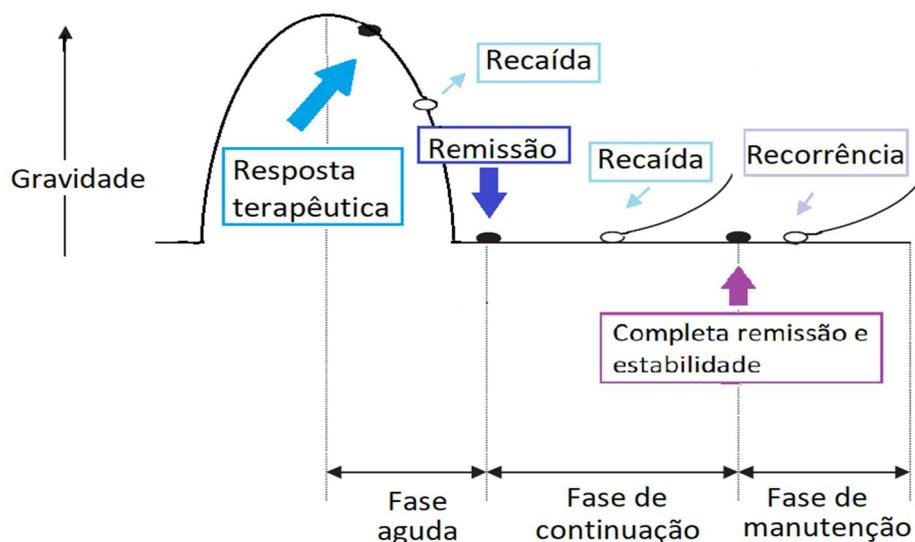
Vários estudos falam da interação entre o meio ambiente onde está inserido cada indivíduo e a genética de cada um; esta interação dá-se quando a resposta a um estímulo é ditada por um certo genótipo, ou vice-versa <sup>(72)</sup>. Sendo assim, estudos em gémeos vieram confirmar esta relação, onde a taxa de concordância entre gémeos monozigóticos é de, aproximadamente, 50% e entre gémeos dizigóticos é de 10-20% <sup>(70)</sup>. Estes resultados implicam que o genoma de um indivíduo apenas explica entre 50-70% da etiologia da depressão <sup>(70)</sup>. Relativamente ao fator genético, este é influenciado pela presença de polimorfismos genéticos. Estes polimorfismos podem afetar vários genes como, por exemplo, *BDNF*, *FKBP5* e *SLC6A4* que codificam uma neurotrofina, a proteína de ligação 5 ao FK506 (*FKBP5*) e o transportador de serotonina (*5-HTT* / *SERT*), respetivamente (cf. Capítulo 5 para mais detalhes). Deste modo, os indivíduos que possuem estes polimorfismos no encontro com certos estímulos encontram-se mais predispostos a sofrer desta doença do que os que não possuem estas alterações genéticas <sup>(69,70)</sup>.

## CAPÍTULO 4

### 4. TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

A farmacoterapia e a psicoterapia são ambas importantes para o tratamento da depressão, este tem como principal objetivo a remissão total da mesma, acompanhada de uma total recuperação do indivíduo <sup>(21,73,74)</sup>. Devido às diferenças interindividuais a escolha do tratamento pode variar de doente para doente. No entanto, para a maior parte dos indivíduos, uma combinação de farmacoterapia e psicoterapia é mais eficaz que apenas uma das duas isolada, em caso de depressão crónica moderada ou grave <sup>(21,74,75)</sup>. Posto isto, há autores que defendem que a terapia combinada diminui o risco de recaída e aumenta a probabilidade de o doente entrar em estado de remissão ou seja, ausência de depressão após 3 meses do fim da terapêutica <sup>(21,74)</sup>.

O tratamento da depressão é repartido em 3 fases que se associam a vários estágios da doença, como demonstrado na Figura 4 <sup>(21,76)</sup>. A primeira fase é a fase aguda onde se inicia o tratamento, já depois do diagnóstico. Termina com a resposta ao tratamento, após a constatação de ausência de sintomas e uma melhoria em termos psicossociais <sup>(21,76)</sup>. O doente deve ter 1-2 consultas por mês. Em seguida, dá-se a fase de continuação, que tem uma duração de aproximadamente 6-9 meses. Esta corresponde à fase de remissão da depressão, na qual se continua o tratamento de modo a evitar o retorno da mesma <sup>(21,76)</sup>. Caso se observem sintomas depressivos durante esta etapa do tratamento, o doente está perante uma recaída. Há autores que defendem que sessões de psicoterapia nas duas primeiras fases de tratamento são eficazes na prevenção de recaídas <sup>(21,76)</sup>. Finalmente, a última etapa do tratamento é a de manutenção que consiste em evitar uma recorrência da doença, isto é, um novo episódio depressivo, e possibilitar uma recuperação adequada do doente <sup>(21,77)</sup>.



**Figura 4** - Fases do tratamento da depressão e fases da doença [Adaptado de Bauer *et al.* <sup>(76)</sup>].

## 4.1. TRATAMENTO NÃO-FARMACOLÓGICO

### 4.1.1. PSICOTERAPIA

A psicoterapia é vista como uma parte importante no tratamento da depressão. No entanto o tratamento é mais eficaz quando associada à farmacoterapia <sup>(78,79)</sup>. Muitos estudos defendem que a maior parte dos doentes preferem as intervenções psicológicas quando comparado com as intervenções farmacológicas <sup>(79)</sup>. Existe, atualmente, um número muito elevado de tratamentos não-farmacológicos, onde se incluem mais de 80 intervenções psicoterapêuticas diferentes <sup>(80)</sup>. Deste modo, a psicoterapia tem a mesma eficácia que a farmacoterapia na depressão em geral, mas não na distímia, e apresenta menos desistências da parte dos doentes durante o tratamento <sup>(81,82)</sup>.

Existem algumas intervenções consideradas as principais segundo alguns autores quando comparadas com o tratamento com antidepressivos <sup>(80)</sup>. Estas incluem, a terapia cognitivo-comportamental (CBT - do termo anglo-saxónico *Cognitive Behavioural Therapy*). Esta intervenção baseia-se na capacidade do médico de ajudar o doente a reconhecer certos pensamentos negativos e indispensáveis, associados ao estado depressivo. Além disso, permite criar estratégias para desenvolver comportamentos funcionais e pensamentos apropriados e positivos <sup>(79,83)</sup>.

Por outro lado, a psicoterapia interpessoal (IPT - do termo anglo-saxónico *Interpersonal Therapy*) é uma forma de tratamento limitado, incidindo nos relacionamentos interpessoais do doente. Tem o objetivo de ajudá-lo a reagir a emoções de forma saudável, principalmente quando confrontado com acontecimentos negativos do dia-a-dia <sup>(79,83,84)</sup>.

Uma terceira opção é a terapia não-diretiva (*non-directive supportive therapy*). Está incluída nas terapias humanísticas e baseia-se na capacidade que o médico tem de pôr à vontade o doente. Tal permite direcionar a conversa de forma a conseguir identificar conflitos e possibilitar a sua mudança <sup>(79,85,86)</sup>.

A terapia de resolução de problemas (PST - do termo anglo-saxónico *Problem-Solving Therapy*) trata-se, como o nome indica, de ajudar o doente a desenvolver competências que lhe permitam enfrentar os aspetos negativos do dia-a-dia <sup>(85,87,88)</sup>.

Por fim, a ativação comportamental (BA - do termo anglo-saxónico *Behavioural Activation*) visa ajudar o doente a concentrar-se em atividades saudáveis do dia-a-dia, de forma a contornar a depressão e não realizar atividades que aumentem o seu sofrimento. É baseada na terapia CBT supramencionada, seguindo os seus princípios <sup>(88,89)</sup>.

Assim, dentro das cinco intervenções psicológicas importantes no tratamento não-farmacológico da depressão atrás referidas, a CBT é a mais estudada e utilizada, sendo conseqüentemente a que poderá ter maior eficácia <sup>(80)</sup>. No entanto, há outros estudos que defendem que todas estas formas de terapia no tratamento da depressão são igualmente eficazes <sup>(21,84,88)</sup>.

#### 4.1.2. MÉTODOS DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL

A depressão, normalmente, é resolvida por opções de tratamento que passam por psicoterapias ou fármacos antidepressivos, ou a combinação dos dois <sup>(73,85,90)</sup>. Contudo, apenas um terço atinge a remissão completa, existindo, então, doentes que são de alguma forma resistentes ao tratamento tanto por fármacos como por intervenções psicológicas <sup>(90,91)</sup>. Nestes casos, optam-se por métodos de tratamento que passam por estimular o cérebro em certas zonas importantes e relacionadas com a depressão (cf. Capítulo 3) <sup>(49,92)</sup>.

O primeiro método de estimulação cerebral usado foi a eletroconvulsoterapia (ECT – do termo anglo-saxónico *Electroconvulsive Treatment*), um método de neuromodulação não-invasivo<sup>(93)</sup>. Consiste na aplicação de uma corrente elétrica sobre o crânio, através de um ou dois elétrodos colocados na zona temporal da cabeça. Tem por objetivo originar alterações na condutividade elétrica no cérebro, de forma a provocar um equilíbrio dos neurotransmissores<sup>(93-95)</sup>. Neste procedimento é crucial o uso de anestesia geral<sup>(93)</sup>. Apesar de ser considerado um método eficaz, doentes tratados com ECT apresentam uma probabilidade grande de recorrência/recaída depois de terem atingido remissão<sup>(94,96,97)</sup>. Para além disso, a ECT apresenta um número grande de efeitos secundários devido ao uso de anestesia. Além disso, pode ter efeitos mais graves, frequentemente associados à perda de memória, tais como a amnésia retrógrada como anterógrada, que podem persistir durante 1 a 6 meses, assim como perdas cognitivas mais leves<sup>(94,95)</sup>.

Outro método consiste na neuromodulação invasiva, que corresponde a uma estimulação cerebral profunda (DBS – do termo anglo-saxónico *Deep Brain Stimulation*). Implica a colocação de elétrodos em certas zonas de interesse do cérebro, os quais produzem impulsos elétricos, regulando os impulsos anómalos que dão origem aos sintomas depressivos<sup>(98)</sup>. A DBS é uma opção de tratamento para doentes com depressão grave e que são resistentes a outros métodos de tratamento<sup>(90)</sup>. Este método de estimulação cerebral tem a vantagem de ser reversível e ajustável no que toca à estimulação elétrica. É considerado como eficaz, consoante a localização cerebral da estimulação<sup>(99,100)</sup>. De facto, há certas zonas cerebrais que quando estimuladas podem produzir um efeito antidepressivo, nomeadamente a zona da cápsula interna ventral/estriado ventral (contém o núcleo *accumbens*), o giro cingulado subcaloso e, por fim, o feixe medial do proencéfalo<sup>(99,100)</sup>.

Também, a estimulação magnética transcraniana (TMS – do termo anglo-saxónico *Transcranial Magnetic Stimulation*) é uma escolha de tratamento da depressão, como opção não-invasiva e recente<sup>(73,92,95)</sup>. Neste caso, em vez de ser aplicada uma corrente elétrica, utiliza-se um campo eletromagnético que provoca o mesmo efeito, estimulando

certas regiões cerebrais, como a parte frontal do cérebro e o córtex frontal, aumentando o fluxo sanguíneo nessas regiões <sup>(95,101)</sup>.

Existem outros métodos de estimulação cerebral, mas estes encontram-se menos utilizados e estudados devido ao facto de os resultados que se obtiveram serem pouco significativos <sup>(73,92)</sup>.

## 4.2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

No tratamento farmacológico da depressão, os principais fármacos usados são os antidepressivos, que pertencem à classe dos psicofármacos, atuando no sistema nervoso central <sup>(102,103)</sup>. A farmacoterapia não é considerada como primeira linha de tratamento em casos de depressão ligeira. O seu uso é apenas aconselhado em casos de depressão moderada ou grave, apesar de causarem efeitos adversos <sup>(102)</sup>. Devido ao facto de a fisiopatologia da depressão ser ainda pouco clara, não é possível determinar a eficácia exata do tratamento, nomeadamente, da farmacoterapia. Uma vez que o tratamento com antidepressivos não é considerado conveniente, a escolha de um fármaco psicoativo não se baseia apenas na sua eficácia. É, também, analisada a tolerabilidade do doente ao fármaco, analisando-se os efeitos adversos e a ação farmacocinética <sup>(104,105)</sup>.

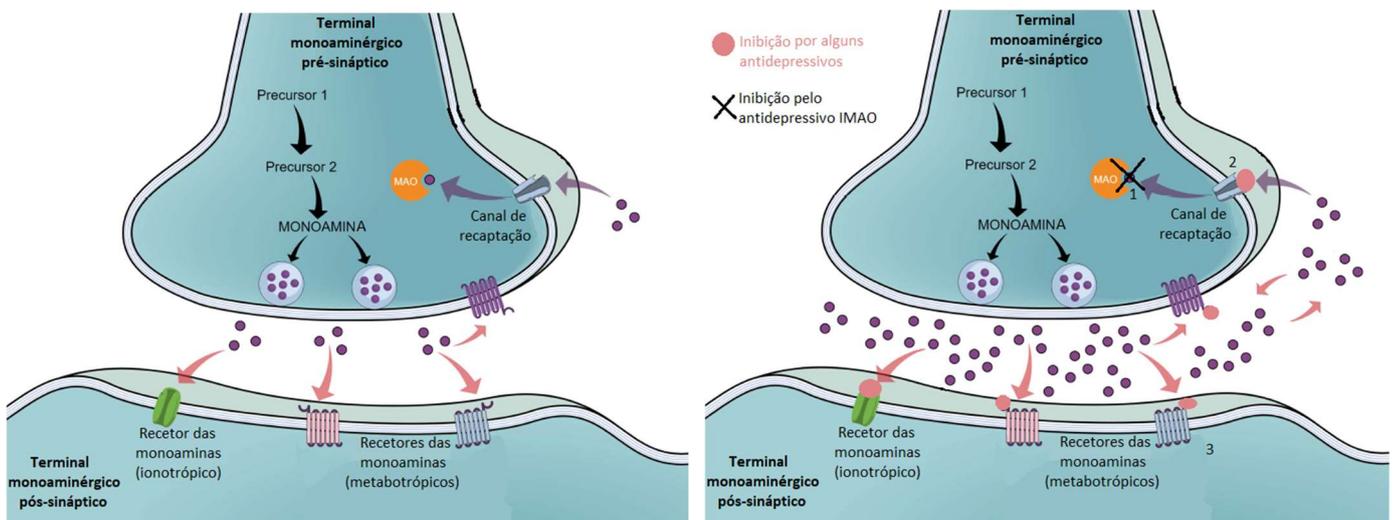
### 4.2.1. ANTIDEPRESSIVOS

#### I. Inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS)

Estes fármacos, como o nome indica, têm como mecanismo de ação inibir, seletivamente, a recaptção pré-sináptica de serotonina pelos recetores de recaptção de serotonina (SERT), mecanismo representado na Figura 4.2.1.1 <sup>(105-107)</sup>. Deste modo, estes permitem que a serotonina esteja mais tempo na fenda sináptica, aumentando a sua concentração e o seu efeito, estando os recetores do neurónio pós-sináptico mais ativos <sup>(105,106)</sup>. Os ISRS são a classe de fármacos dos antidepressivos mais usados atualmente, pois são os que menos efeitos adversos apresentam devido à sua seletividade <sup>(108,109)</sup>. No entanto, também apresentam efeitos adversos, como náusea, disfunção sexual, diarreia e insónia, e não têm a capacidade de permitir o doente de alcançar a remissão da doença <sup>(98, 102)</sup>.

Os fármacos usados pertencentes a esta classe de antidepressivos são:

- Citalopram;
- Escitalopram;
- Paroxetina;
- Fluvoxamina;
- Fluoxetina;
- Sertralina<sup>(103)</sup>.



**Figura 4.2.1.1** – Dois modos diferentes de neurotransmissão monoaminérgica. **Esquerda** Transmissão de monoaminas acontece normalmente. **Direita** Atividade dos antidepressivos. Nenhum dos antidepressivos atua no mesmo local. Por exemplo, os antidepressivos IMAO (inibidores da mono-amino-oxidase) atuam na zona de ação 1, reduzindo a degradação de monoamina; na zona de ação 2, ocorre a inibição no recetor de recaptação das monoaminas por antidepressivos ISRS (por ex., citalopram), ISRSN (inibidores seletivos de recaptação da serotonina e noradrenalina, por ex., venlafaxina), alguns ADT (antidepressivos tricíclicos, por ex., trimipramina), bupropiom e vortioxetina; na zona de ação 3, os fármacos responsáveis pela inibição destes recetores são vários, como a tianeptina, vortioxetina, trazodone, mianserina e a mirtazapina. *Setas pretas*: síntese geral das monoaminas; *setas roxas*: mecanismo de recaptação das monoaminas, que depois as leva à sua degradação; *setas cor-de-rosa*: mostram o movimento das monoaminas e os seus principais alvos [Adaptado de Pereira *et al.*<sup>(110)</sup>]

## II. Inibidores seletivos de recaptação da serotonina e da noradrenalina (ISRSN)

Estes fármacos são considerados de 2ª ou 3ª linha de tratamento da depressão e são dos mais recentes antidepressivos no mercado <sup>(111,112)</sup>. Estes inibem a recaptação de serotonina pelos SERT e da noradrenalina pelos transportadores de noradrenalina (NET), mecanismo também representado na Figura 4.2.1.1, e apresentam os mesmos efeitos adversos que os ISRS <sup>(106)</sup>. No entanto, esta classe está mais associada a efeitos causados pela ativação noradrenérgica. Assim, um dos maiores efeitos a ter em atenção é a hipertensão arterial <sup>(106,113)</sup>. Os antidepressivos existentes nesta classe são:

- Milnaciprano;
- Venlafaxina;
- Duloxetina <sup>(103)</sup>.

## III. Inibidores da mono-amino-oxidase do tipo A (IMAO-A)

Existem três tipos de inibidores da mono-amino-oxidase (MAO) sendo que os da mais recente geração são os inibidores reversíveis da MAO do tipo A <sup>(114,115)</sup>. Estes apresentam menos efeitos adversos e, conseqüentemente, são os mais usados como antidepressivos dentro desta classe <sup>(114,115)</sup>.

A enzima MAO do tipo A tem uma afinidade maior pela serotonina, sendo a enzima responsável pela degradação desta monoamina. Os antidepressivos inibidores das MAO têm como função reduzir a degradação metabólica das monoaminas, neste caso da serotonina (Figura 4.2.1.1), mas de uma forma reversível <sup>(114)</sup>. Os IMAO-A têm alguns efeitos adversos semelhantes aos antidepressivos tricíclicos como boca seca, retenção urinária, sedação, hipotensão ortostática, obstipação, visão turva e aumento de peso <sup>(115)</sup>. Em consequência, são os que menos se usam, sendo apenas utilizados quando as outras classes de antidepressivos não são eficazes <sup>(106)</sup>.

Os principais fármacos são:

- Moclobemida;
- Pirlindol <sup>(103)</sup>.

#### IV. Tricíclicos (ADT) e afins

Os ADT foram dos primeiros antidepressivos a serem estudados e usados no tratamento da depressão, apresentando uma estrutura de três anéis de onde deriva o nome (104,108). Os antidepressivos tricíclicos são responsáveis pela inibição não seletiva da recaptção das monoaminas, serotonina e noradrenalina, mas também influenciam recetores de outras monoaminas (104,108).

Estes antidepressivos têm uma estrutura que deriva dos anti-histamínicos causando um efeito, não só antidepressivo, mas também sedativo (108). Deste modo, os efeitos adversos que se relacionam com os ADT são tonturas, problemas de memória e sonolência, o que despoletou a necessidade de criar antidepressivos mais seguros e toleráveis (105).

Os fármacos antidepressivos tricíclicos existentes no mercado para a depressão são:

- Trimipramina;
- Amitriptilina;
- Dosulepina;
- Nortriptilina;
- Imipramina;
- Maprotilina (103,116).

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED, I.P.) classifica alguns fármacos não tricíclicos nesta classe farmacológica de antidepressivos (103). Por exemplo, este grupo inclui a reboxina, um inibidor da recaptção da noradrenalina, sendo um dos antidepressivos menos eficazes (103,117). Também fazem parte, do grupo dos ADTs, os antidepressivos tetracíclicos, antidepressivos atípicos, como a mianserina e a mirtazapina, cuja função é aumentar os níveis de serotonina e de noradrenalina na fenda sináptica (109,118,119). O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da recaptção de noradrenalina e no efeito antagonista nos recetores adrenérgicos  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$ , no caso da mianserina, e apenas na ação antagonista nos recetores adrenérgicos  $\alpha 2$ , no caso da mirtazapina (109,118,119).

A trazodona, considerado um antidepressivo atípico de 2ª geração, é um derivado da triazolopiridina e tem a capacidade de modular vários recetores<sup>(120,121)</sup>. Atua a nível dos recetores de serotonina com ação antagonista (modulador do recetor 5-HT<sub>2</sub>) e a nível dos recetores de recaptação da serotonina, inibindo-os<sup>(120,122)</sup>. Tem como reação adversa importante a sedação forte, mas a atividade cardiotoxicidade e anticolinérgica é menos intensa neste tipo de antidepressivo<sup>(103)</sup>.

#### V. Vortioxetina

A vortioxetina é um antidepressivo com vários mecanismos de ação que consistem na inibição da recaptação de serotonina e na ação sobre vários subtipos de recetores serotoninérgicos (atuando como agonista parcial, agonista e antagonista) que aumentam os níveis de serotonina<sup>(123)</sup>. Este fármaco tem, devido ao seu mecanismo multimodal, melhor efeito terapêutico, um maior leque de efeito nos sintomas e menos efeitos adversos. Ainda assim, apresenta alguns efeitos negativos semelhantes aos dos ISRS, como náusea, vômitos e obstipação<sup>(123,124)</sup>.

#### VI. Agonistas dos recetores de melatonina

A melatonina é uma neurohormona com funções bastante importantes a nível cerebral, que se encontra diminuída na depressão, sendo esta a razão porque se tornou um alvo na terapêutica da depressão<sup>(125,126)</sup>. Esta hormona tem a capacidade de regular o ritmo circadiano, o metabolismo energético, e o sistema imunológico, proteger o organismo do stress oxidativo e, também, retardar o processo de envelhecimento<sup>(125,126)</sup>.

Posto isto, o antidepressivo que vai ter uma ação sobre esta hormona aumentando o seu efeito é a agomelatina. Este fármaco é um dos mais recentes antidepressivos no mercado, mas um dos primeiros antidepressivos a ter uma ação sem relação com o sistema monoaminérgico<sup>(123,125,127)</sup>. A agomelatina tem, também, uma ação antagonista sobre um dos subtipos dos recetores da serotonina<sup>(125,127)</sup>. É usada como 1ª linha de tratamento, quando se quer evitar problemas de insónias e disfunção sexual, e tem como efeitos adversos tonturas, sedação e apresenta riscos de hepatotoxicidade<sup>(21)</sup>.

## VII. Outros

- O bupropiom é um antidepressivo capaz de inibir, fracamente, a recaptação de noradrenalina e dopamina<sup>(128)</sup>. É usado na depressão como primeira linha, e traz mais benefícios para um doente resistente ao tratamento quando usado em combinação com outra medicação antidepressiva<sup>(21,128)</sup>. Estão inseridas náuseas, insónias e boca seca nos efeitos adversos mais comuns do bupropiom e é dos únicos antidepressivos que não causa disfunção sexual<sup>(21,129)</sup>.
- A tianeptina é um antidepressivo atípico, que não segue a linha de raciocínio dos outros, não se relacionando com a hipótese monoaminérgica<sup>(130,131)</sup>. Este tem como função aumentar a recaptação de serotonina, tendo uma ação multimodal, pois também interage com as sinapses glutamatérgicas associadas com a ação agonista sobre os recetores opioides (recetores  $\mu$ )<sup>(130,131)</sup>. Este antidepressivo tem como efeitos secundários mal-estar, obstipação, dor abdominal, sonolência, dores de cabeça, entre outros<sup>(132)</sup>.

## CAPÍTULO 5

### 5. A FARMACOGENÓMICA DA DEPRESSÃO

A farmacogenómica é a ciência que estuda como os genes e respetivos polimorfismos influenciam a resposta do organismo a certos fármacos <sup>(133,134)</sup>. Faz parte da medicina personalizada e o seu estudo pode evitar algumas complicações relacionadas com efeitos adversos a medicamentos. Possibilita cuidados de saúde de melhor qualidade, com redução de custos e aumento da adesão à terapêutica por parte dos doentes <sup>(135)</sup>.

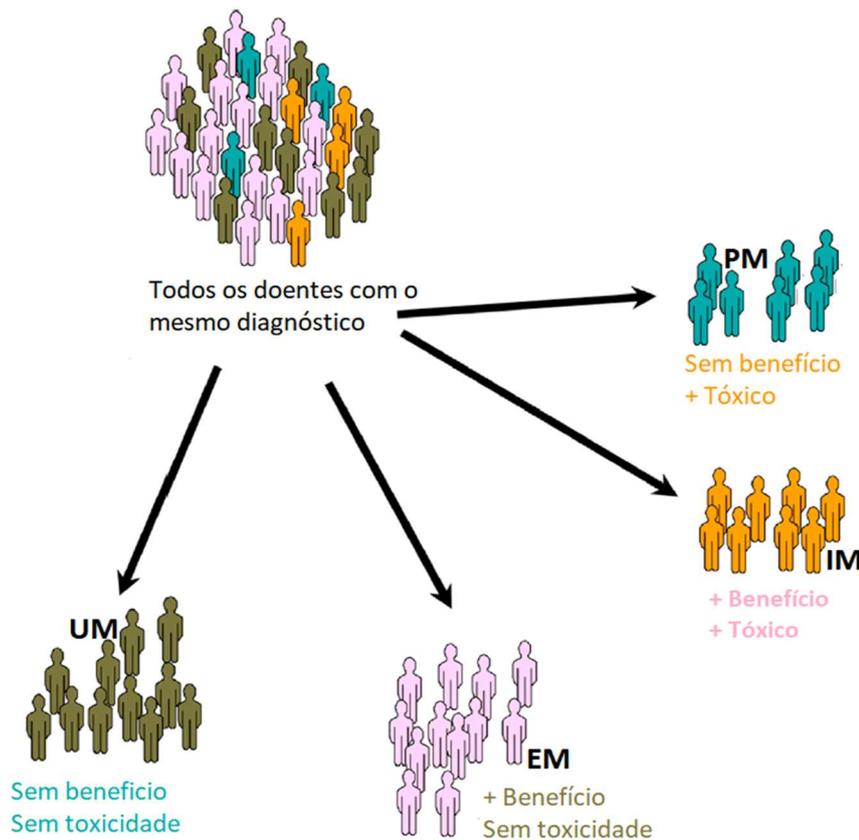
A constituição genética do paciente está relacionada com 20-95% da variabilidade de resposta e farmacodinâmica dos fármacos que atuam no sistema nervoso central <sup>(133)</sup>. Deste modo, os maiores responsáveis por esta variabilidade são os polimorfismos, mais concretamente os SNPs, que se baseiam na substituição de apenas um par de bases no ácido desoxirribonucleico (ADN) <sup>(133)</sup>. Os polimorfismos podem assumir a forma de SNPs e de sequências de repetições, deleções, inserções ou de recombinações <sup>(136)</sup>. As variáveis genéticas presentes em maior quantidade nos humanos são os SNPs, que podem ser encontrados em regiões codificantes, intrões e regiões intergénicas. Porém, mesmo se o SNP se encontrar na zona codificante do gene não vai originar, obrigatoriamente, uma modificação na sequência de aminoácidos da proteína produzida <sup>(136,137)</sup>. Estas variantes genéticas só são consideradas polimorfismos se houver uma frequência superior ou igual a 1% na população dessas variações nas sequências genéticas; caso contrário, são apenas consideradas mutações <sup>(136,138)</sup>.

Estes polimorfismos podem estar presentes nos genes que codificam enzimas metabolizadoras de fase 1 e 2, alvos de fármacos e genes que codificam transportadores <sup>(133,134)</sup>. Esta área de estudo consegue-se a partir do estudo de polimorfismos presentes no genoma através de análises por *micro-arrays* ou sequenciação <sup>(133)</sup>. No entanto, os estudos da forma como a farmacodinâmica dos antidepressivos se relaciona com a farmacogenómica ainda se encontram em fases preliminares <sup>(139)</sup>.

Deste modo, os SNPs presentes nos genes que codificam as enzimas de metabolização, como no caso da grande família do citocromo P450 (CYP450), dão origem a 4 grupos de indivíduos que apresentam diferentes fenótipos: os metabolizadores

lentos, PM (do termo anglo-saxônico *poor metabolizers*), que apresentam dois alelos inativos; os metabolizadores intermédios, IM (do termo anglo-saxônico *intermediate metabolizers*), que apresentam apenas um alelo alterado; os metabolizadores rápidos, os ditos normais, EM (do termo anglo-saxônico *extensive metabolizers*), que apresentam dois alelos funcionais sem presença de polimorfismos, e os metabolizadores ultra rápidos, UM (do termo anglo-saxônico *ultra-rapid metabolizers*), que apresentam uma duplicação de alelos funcionais, como se pode verificar na Figura 5<sup>(134,140)</sup>.

Cerca de um terço das pessoas tratadas, que sofrem de depressão, atingem a remissão dos sintomas. Os restantes dois terços são considerados indivíduos resistentes ao tratamento da depressão<sup>(133)</sup>. Posto isto, a junção de farmacogenética e farmacogenómica tem o potencial de criar tratamentos mais individualizados e direcionados para cada doente em questão<sup>(141)</sup>.



**Figura 5.** – Representação dos diferentes fenótipos relacionados com a diversidade de resposta ao tratamento da depressão, no caso de serem tratados por fármacos e não pró-fármacos (não há antidepressivos pró-fármacos). **PM**- metabolizadores lentos; **IM**- metabolizadores intermédios; **EM**- metabolizadores rápidos (normal); **UM**- metabolizadores ultrarrápidos. [Adaptado de Hicks *et al.*<sup>(142)</sup>]

## 5.1. POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS AO MODO DE AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS

Os polimorfismos dos genes implicados na depressão são descobertos através de estudos designados com a sigla GWAS (do termo anglo-saxónico *Genome-Wide Association Studies*). Identificam principalmente SNPs que influenciam a resposta dos doentes aos antidepressivos <sup>(143)</sup>.

Os polimorfismos podem destacar-se em pontos estratégicos ao longo dos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos de cada fármaco <sup>(144)</sup>. Consequentemente, os polimorfismos podem vir a influenciar o funcionamento “normal” do organismo em resposta aos antidepressivos <sup>(144)</sup>. Estas variações genéticas podem:

→afetar o funcionamento “normal” de enzimas de fase I, como as enzimas da família do citocromo P450 (CYP450), como o CYP2D6 (sendo este o mais investigado), CYP2C19, CYP3A4 e CYP1A2, entre outros;

→alterar o funcionamento dos transportadores das monoaminas, como os transportadores de serotonina e os transportadores de noradrenalina;

→modificar a ação da família de 7 recetores de serotonina;

→alterar, também, a atividade dos transportadores responsáveis por permitirem os fármacos de passarem a barreira hematoencefálica (família de transportadores ABCB<sub>1</sub> formados pela glicoproteína-P);

→influenciar o funcionamento do BDNF e da transdução de sinal; entre outros <sup>(109,133,139,144)</sup>.

### 5.1.1. GENES E POLIMORFISMOS DO CYP450

O CYP450 é uma família de enzimas, que se encontra, maioritariamente, no fígado e permite a síntese de moléculas intrínsecas e o metabolismo de toxinas e de compostos extrínsecos, como os fármacos <sup>(145)</sup>. Existem cerca de 60 genes que codificam proteínas da família CYP450 em seres humanos, onde variações dos mesmos podem vir a afetar o funcionamento das enzimas respetivas <sup>(145,146)</sup>. Aproximadamente, 70% a 80% das enzimas citocromo P450 são responsáveis pela metabolização de fármacos <sup>(146)</sup>.

Sendo assim, no que concerne os antidepressivos, as enzimas que podem ter influência na resposta do organismo a estes fármacos são as responsáveis pelo seu metabolismo, como é o caso das enzimas CYP2D6, 2C19 (as mais estudadas na psiquiatria e com mais antidepressivos como substratos), 2B6, 2C9, 1A2 e 3A4<sup>(138,142)</sup>. Estas enzimas podem sofrer alterações na sua atividade devido a fatores como: a idade — por ex., ao longo da vida há várias enzimas que podem aumentar a sua atividade; o género—75% das enzimas do CYP450 apresentam um maior aumento da atividade no sexo feminino que no masculino; e estados de doença—dependendo da patologia, poderá haver uma diminuição maior ou menor da atividade das enzimas<sup>(147)</sup>.

Para além destas características de cada paciente, fatores genéticos podem influenciar o modo como estas enzimas atuam no organismo, variando a atividade a nível interindividual<sup>(138,147)</sup>. As enzimas são codificadas por genes os quais podem sofrer mutações e/ou polimorfismos que podem resultar em variações de aumento, diminuição ou até inibição enzimática<sup>(138,147)</sup>.

#### I. Gene CYP2D6

O *CYP2D6* é responsável pela metabolização de 20 a 25% de todos os fármacos comercializados e o seu gene é o único, na subfamília do *CYP2D*, capaz de codificar uma proteína<sup>(147,148)</sup>. O gene situa-se no braço mais longo (q) do cromossoma 22 na posição 13.2 (localização citogenética: 22q13.2), é composto por 9 exões e é altamente polimórfico<sup>(148-150)</sup>. Este grau de polimorfismo está associado com o facto deste gene formar um grupo com o pseudogene *CYP2D7* e com este ocorrerem deleções, multiplicações, duplicações e recombinações (por ex., a presença do alelo *CYP2D6\*36* trata-se de uma fusão dos genes *CYP2D6-CYP2D7*)<sup>(150)</sup>.

Deste modo, uma sequencia de referência foi definida, para todos os genes, à qual todas as variantes do gene são comparadas, sendo chamada de *wild-type*, designada como \*1, neste caso *CYP2D6\*1* (151). Os alelos \*2A (função normal da enzima) e \*41 (atividade diminuída da enzima) são dois alelos do *CYP2D6* que partilham o mesmo SNP no local de nucleótido -1548 com alteração de citosina em guanina (-1548C>G), na região promotora do gene<sup>(150,152)</sup>. No entanto, o alelo \*2A tem, para além desse, o SNP 2850C>T, localizado no exão 6, e o alelo \*41 tem mais três SNPs: 2988G>A, 2850C>T

e 4180G>C<sup>(142,144)</sup>. O alelo \*5 trata-se da deleção total do gene *CYP2D6*, havendo, claramente, uma atividade nula da parte desta enzima<sup>(152)</sup>. Outros alelos importantes são: o \*4, que tem 3 variantes nucleotídicas principais sendo o SNP 1846G>A o mais importante, que se encontra no intrão 3 e pode causar a eliminação do processo de splicing, levando a atividade enzimática nula; o \*3 e o \*6, que codificam proteínas sem função devido a pequenas deleções de nucleótidos, 2549delA e 1707delT, respetivamente; e o \*10, que apresenta o SNP 100C>T no exão 1 (o \*4 partilha este SNP como o \*10), mas mesmo com este SNP é possível que a enzima mantenha as suas funções<sup>(150,152,153)</sup>.

Há muitos antidepressivos dependentes desta enzima para metabolização, cujos polimorfismos podem alterar maneira do organismo responder aos mesmos, como veremos ao longo deste capítulo<sup>(147,154)</sup>. Os principais fármacos antidepressivos metabolizados pelo *CYP2D6* são a fluoxetina (ISRS), venlafaxina (ISRSN) e paroxetina (ISRS)<sup>(147,155)</sup>.

## II. Gene *CYP2C19*

O gene *CYP2C19*, situado no cromossoma 10 na posição 10q23.33, é maior que o *CYP2D6*, embora tenha o mesmo número de exões. É também altamente polimórfico, tendo sido identificadas 30 variantes e subvariantes alélicas<sup>(152,156,157)</sup>. A enzima *CYP2C19* é responsável pela metabolização principal dos antidepressivos citalopram (ISRS), amitriptilina (ADT), sertralina (ISRS) e escitalopram (ISRS)<sup>(158-160)</sup>.

As variantes mais importantes do *CYP2C19* são dois alelos nulos, o *CYP2C19\*2* (681G>A), que está presente quase exclusivamente em indivíduos caucasianos e localizado no exão 5, e o *CYP2C19\*3* (636G>A), presente maioritariamente em pessoas asiáticas, que se encontra localizado no exão 4, provocando a ocorrência prematura de um codão STOP na sequência codificante<sup>(147,150)</sup>. Para além destes alelos, também são relevantes os que provocam uma atividade aumentada da enzima como o alelo \*17 (-806C>T) e os que provocam uma diminuição da atividade, como é o caso do alelo \*9 com o SNP 431G>A<sup>(147,150,155)</sup>.

### III. Gene CYP1A2

O gene *CYP1A2* está presente no cromossoma 15q24.1 e está, também, envolvido no metabolismo de vários fármacos; cerca de 10% dos comercializados são substratos desta enzima, e é altamente influenciado por fatores do meio onde se insere o indivíduo (por exemplo, se é fumador)<sup>(159,161)</sup>. O antidepressivo mais associado a esta enzima é a duloxetina (ISRNS); no entanto, esta enzima ainda se encontra pouco estudada, conhecendo-se pouco acerca dos seus substratos dentro dos antidepressivos<sup>(161)</sup>.

As variantes mais comuns e estudadas presentes neste gene são: o CYP1A2\*1F (-163C>A), que provoca o aumento da indução da enzima, e o CYP1A2\*1C (-3860G>A), que ao contrário do alelo anterior, origina uma diminuição da indução enzimática<sup>(134,161)</sup>.

### IV. Gene CYP3A4

Localizado no cromossoma 7q22.1, este gene codifica a enzima CYP3A4 responsável pela metabolização de 50% dos fármacos usados clinicamente tendo cerca de 20 variantes alélicas<sup>(134,161)</sup>. No entanto, estas variantes genéticas apenas explicam uma pequena parte do grande poder de variabilidade da atividade da enzima<sup>(134,161)</sup>. Os alelos mais importantes deste gene são o \*22, podendo resultar numa redução da atividade enzimática, e o \*1B, que muitos defendem que tem muito pouca influência na atividade enzimática. No que toca aos antidepressivos substratos importantes desta enzima, são poucos, sendo a venlafaxina, provavelmente, a que se deixa mais influenciar (cf. Secção 5.2.5), a nível metabólico, por esta enzima da família do CYP450<sup>(134,161,162)</sup>.

### V. Gene CYP2C9

O gene *CYP2C9* encontra-se no cromossoma 10q23.33 e é dos que apresenta uma expressão mais abundante no fígado, representando 20% do total de enzimas<sup>(134,161)</sup>. Este gene e o *CYP2C19* são genes homólogos, pois partilham cerca de 90% da sequência de aminoácidos, mas, mesmo assim, têm alguns fármacos específicos como substratos<sup>(147,159)</sup>. No entanto, a nível de fármacos antidepressivos pensa-se haver alguns que são substratos desta enzima, como é o caso da amitriptilina (um antidepressivo tricíclico) e da fluoxetina (um ISRS), mas esta relação ainda não foi profundamente estudada

(159,163,164) . Deste modo, os alelos mais importantes são o \*2 (430C>T) e o \*3 (1075A>C), os quais podem levar a uma atividade reduzida da enzima CYP2C9<sup>(161)</sup> .

## VI. Gene CYP2B6

O *CYP 2B6*, localizado no cromossoma 19q13.2, encontra-se em muito menor quantidade que as outras isoformas do CYP450, falados anteriormente. Representa cerca de 2-5 % das enzimas do fígado e apresenta apenas 38 variantes estudadas<sup>(147,149,161)</sup> . Sendo assim, o único polimorfismo que interessa, no que toca os fármacos antidepressivos, é o do alelo CYP2B6\*6 (516G>T) que pode ter como efeito uma redução da atividade da enzima no metabolismo do bupropiom (inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina)<sup>(147,161,165)</sup> .

### 5.1.2. GENES E POLIMORFISMOS DOS TRANSPORTADORES DAS MONOAMINAS

Os antidepressivos mais usados atualmente são os que intervêm no percurso das monoaminas, principalmente da serotonina como é o caso dos ISRS<sup>(109)</sup> . Como podemos observar na Figura 4.2.1.1, os transportadores dos neurotransmissores são, então, proteínas presentes na membrana do neurónio pré-sináptico e têm como função controlar a recaptção dos neurotransmissores libertados para a fenda e, assim, regular as monoaminas presentes em zonas intracelulares dos neurónios<sup>(109,166)</sup> . É importante referir que alguns antidepressivos dos vários grupos têm afinidade a alvos de outros grupos que não o deles, por exemplo, a paroxetina e a sertralina são ISRS e têm como alvo principal os transportadores de serotonina, mas a paroxetina é capaz de inibir (de forma mais fraca) a atividade dos transportadores de noradrenalina e de dopamina e a sertralina os transportadores de dopamina<sup>(167)</sup> .

Os transportadores SERT são os que se ocupam da recaptção da serotonina, os NET são os responsáveis pela recaptção de noradrenalina e os DAT são os transportadores da dopamina<sup>(167)</sup> . Sendo os ISRS os antidepressivos mais usados no tratamento da depressão, o transportador de maior interesse é o SERT, que por sua vez é codificado pelo gene *SLC6A4* (*Solute Carrier family 6 member 4*). Este tem uma maior importância para a farmacogenética e farmacogenómica da depressão e é o que tem uma

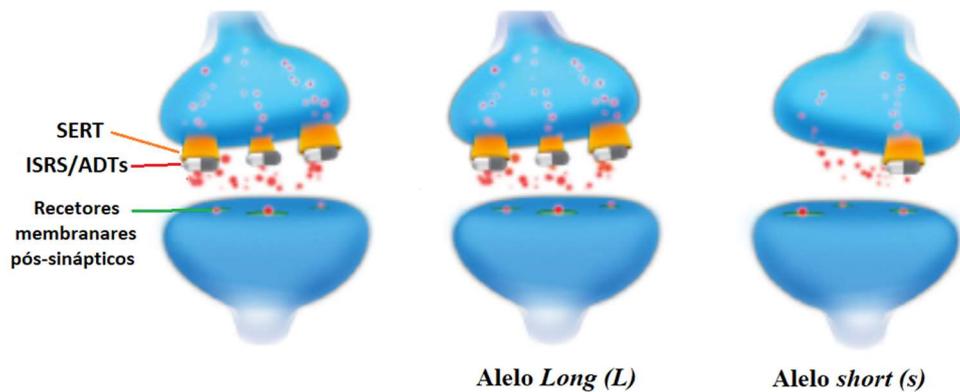
maior quantidade de estudos realizados<sup>(166,168)</sup>. No entanto, os genes dos transportadores de noradrenalina e de dopamina não deixam de ser importantes, os quais correspondem ao *SLC6A2* (*Solute Carrier family 6 member 2*) e *SLC6A3* (*Solute Carrier family 6 member 3*), respetivamente<sup>(168)</sup>.

### I. Gene *SLC6A4*

O gene *SLC6A4* codifica o transportador de serotonina que é de grande importância farmacogenómica, pois este transportador é alvo de muitos antidepressivos, como é o caso dos ISRS e ADTs<sup>(168,169)</sup>. Deste modo, variações genéticas no *SLC6A4* desencadeiam eficácias e resultados diferentes dos antidepressivos a nível individual<sup>(170)</sup>.

Este gene situa-se no cromossoma 17q11.2 e tem 14 exões na sua estrutura, e até ao momento, são conhecidos trinta e dois polimorfismos. Há dois tipos de polimorfismos muito estudados presentes no gene *SLC6A4*, designadamente: um VNRT (*Variable Number of Tandem Repeats*) no intrão 2 e um RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism* – Polimorfismo no Comprimento do Fragmento de Restrição) que se caracteriza por uma inserção/deleção na região promotora do gene<sup>(149,171,172)</sup>. Dentro do RFLP encontra-se o polimorfismo 5-HTTLPR (também designada por “região polimórfica ligada ao transportador de serotonina”), que não afeta a região codificante mas sim a região reguladora-5’ do gene e é um dos polimorfismos mais importantes do *SLC6A4*<sup>(169-171)</sup>. No entanto, mesmo este polimorfismo, no que toca à influência na resposta dos antidepressivos, não foi suficientemente estudado<sup>(173)</sup>.

O polimorfismo 5-HTTLPR é composto por dois alelos, o *long* (*L*) com 16 repetições de uma sequência nucleotídica, e o *short* (*s*) com apenas 14. Este último alelo resulta numa menor atividade no SERT e, conseqüentemente, apresenta um menor desempenho na recaptação de serotonina<sup>(170)</sup>. O alelo *L* é o de referência e há estudos que defendem que os indivíduos portadores deste polimorfismo têm uma resposta mais eficaz à terapêutica de ISRS e ADTs<sup>(171)</sup>. No que toca ao alelo *s*, este está associado a uma deleção e pensa-se que quem for portador deste genótipo tem uma maior vulnerabilidade à depressão<sup>(171)</sup>. Os dois alelos e o que ocorre na presença de um e de outro está representado na Figura 5.1.2.1.



**Figura 5.1.2.1-** Diferenças na recaptção da serotonina da fenda sináptica pelos SERT numa situação normal (esquerda), numa situação na presença do alelo *L* do polimorfismo 5-HTTLPR (meio) e na presença do alelo *s* do polimorfismo 5-HTTLPR (direita). Com o alelo *L* verifica-se a existência de uma quantidade considerável de serotonina na fenda, que resulta de uma atividade de recaptção eficaz. Com o alelo *s*, observa-se o inverso, não havendo quase serotonina na fenda devido à atividade diminuída do SERT <sup>(174)</sup>.

## II. Genes *SLC6A2* e *SLC6A3*

O gene *SLC6A2* é um gene que codifica o transportador de noradrenalina. Encontra-se no cromossoma 16q12.2 e tem 14 exões, sendo responsável pela recaptção de noradrenalina para o neurónio pré-sináptico <sup>(149,175)</sup>. Embora existam já vários polimorfismos conhecidos e estudados deste gene, os mais relevantes para a farmacogenómica da depressão são o -182T>C (rs2242446) um polimorfismo funcional e o 1287G>A (rs5569) localizado no exão 9 <sup>(175)</sup>.

No polimorfismo -182T>C pensa-se que os portadores do alelo T tenham uma melhor resposta aos antidepressivos <sup>(169)</sup>. Esta variante do gene *SLC6A2* podem alterar a maneira como o organismo responde aos antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina, nomeadamente o milnaciprano e a venlafaxina, e ADTs <sup>(176,177)</sup>. No que toca ao 1287G>A, este vai influenciar as concentrações de MHPG (3-metoxi-4-hidroxifenilglicol), que é um metabolito da degradação da noradrenalina, e consequentemente alterar a recaptção desta monoamina <sup>(178)</sup>.

O gene *SLC6A3* codifica, por sua vez, o transportador de dopamina, situa-se no cromossoma 5p15.33, e o polimorfismo, principalmente, estudado corresponde a uma repetição em tandem de número variável funcional, que pode diminuir a atividade deste

transportador, tanto com a presença do alelo 9R ou 10R, com 9 ou 10 repetições, respetivamente. Porém, o estudo deste gene ainda se encontra muito incompleto<sup>(179)</sup>.

### 5.1.3. GENES E POLIMORFISMOS DOS RECETORES DE SEROTONINA

Os diferentes recetores de serotonina (5-HTR) estão implicados na modulação da depressão<sup>(180,181)</sup>. Para haver transferência de sinais, os neurotransmissores são libertados para a fenda sináptica, ocorrendo duas situações: estimulam os transportadores no neurónio pré-sináptico, regulando a libertação de mais neurotransmissores; em alternativa, ligam-se aos recetores presentes no neurónio pós-sináptico, pelos quais têm maior afinidade, efetuando mudanças bioquímicas nas células recetoras. Estas duas situações podem causar alterações funcionais ou excitação/inibição de outros neurónios<sup>(182)</sup>. No entanto, o papel destes recetores no mecanismo de ação dos antidepressivos ainda não está claro. Pensa-se que os principais recetores estudados sejam alvo de um antagonismo pela parte dos fármacos. Estes recetores têm funções divergentes na resposta aos antidepressivos. Por isso, ainda é necessário um melhor conhecimento acerca dos mecanismos de sinalização de circuitos nervosos e de recetores<sup>(180,181)</sup>.

Pensa-se que estes recetores são dos alvos maioritários dos ISRS, estando envolvidos na resposta a estes antidepressivos<sup>(180)</sup>. Existem 15 diferentes recetores que se dividem em 7 famílias (5-HTR<sub>1</sub>-5-HTR<sub>7</sub>), de acordo com as diferenças que tenham nos mecanismos de neurotransmissão, estando a maioria acoplada a proteínas G<sup>(109,180)</sup>. Os genes dos recetores de serotonina mais mencionados, relativamente, à depressão e que tenham estudos numa quantidade considerável são: 5-HTR<sub>1A</sub>, 5-HTR<sub>2A</sub> e 5-HTR<sub>2C</sub><sup>(133,166,180)</sup>. Foram estudados outros recetores que parecem ser também importantes alvos de antidepressivos e, portanto, importantes para a farmacogenómica. No entanto, não há ainda evidência experimental suficiente, como é o caso dos recetores: 5-HTR<sub>1B</sub>, 5-HTR<sub>3</sub>, 5-HTR<sub>4</sub>, 5-HTR<sub>6</sub> e 5-HTR<sub>7</sub><sup>(133,166,180)</sup>.

#### I. Gene 5-HTR<sub>1A</sub>

Este recetor, dos 15 existentes, é o mais profundamente estudado no que diz respeito à depressão, pois é o mais importante recetor inibitório do sistema serotoninérgico<sup>(180,181,183)</sup>. Pode ser encontrado tanto na região somato-dendrítica com a

função de autoreceptor pré-sináptico, como nas terminações nervosas na parte pós-sináptica do sistema serotoninérgico<sup>(180,181)</sup>. O 5-HTR<sub>1A</sub> é um recetor acoplado a proteínas G e o seu gene encontra-se no cromossoma 5q12.3<sup>(149)</sup>.

O polimorfismo mais relevante é o -1019C>G, estando situado a montante da região promotora do gene, levando a uma diminuição da atividade do recetor pós-sináptico devido à inibição da ligação de fatores de transcrição<sup>(180,183)</sup>. Deste modo, os antidepressivos mais afetados por este SNP são os SSRIs (principalmente o citalopram) e o antidepressivo tetracíclico, mirtazapina<sup>(70,180,184,185)</sup>.

## II. Gene 5-HTR<sub>2A</sub>

Os recetores 5-HTR<sub>2A</sub> são encontrados, em grande quantidade, no córtex pré-frontal e a nível neuronal nos neurónios pós-sinápticos (recetor excitatório), e são recetores acoplados a proteínas G. Os antidepressivos com uma elevada afinidade a este recetor são capazes a aumentar a eficácia do tratamento, com ISRSs, bloqueando os efeitos mediados por 5-HTR<sub>2A</sub><sup>(109,180,186)</sup>.

O gene encontra-se na localização citogenética 13q14.2 e apresenta três polimorfismos: -1438G>A (rs6311), 102T>C (rs6313) e 614-2211T>C (rs7997012), os quais parecem ser os que mais contribuem para as diferenças de resposta ao tratamento com antidepressivos<sup>(133,186-188)</sup>.

Os polimorfismos -1438G>A e 102T>C estão ambos situados no exão 1 e estão em “desequilíbrio de *linkage*”<sup>5</sup>. O polimorfismo -1438G>A está localizado na região promotora do gene, onde se pensa que o alelo A está associado a uma atividade aumentada da função promotora do gene; no entanto, a presença do alelo G, leva a uma melhor resposta ao tratamento com citalopram. Alguns estudos conseguiram provar que os portadores da variante genética 102T>C têm uma melhor resposta aos antidepressivos que as outras duas, embora em alguns estudos, se tenha chegado à conclusão que a presença deste SNP provoca maior suscetibilidade a efeitos adversos provocados pela paroxetina<sup>(189-191)</sup>. Por fim, o SNP 614-2211T>C encontra-se no intrão 2. Ainda não há estudos do seu impacto na atividade do recetor, mas pensa-se que influencia a ligação

---

<sup>5</sup> Associação não-aleatória de alelos, em dois ou mais *loci*, devido à sua proximidade no cromossoma<sup>(257)</sup>.

serotoninérgica ao mesmo, levando a mudanças de resposta dos fármacos, nomeadamente, o citalopram<sup>(188,191,192)</sup>.

### III. Gene 5-HTR<sub>2C</sub>

O 5-HTR<sub>2C</sub> é um recetor acoplado a proteínas G que apenas apresenta funções no neurónio pós-sináptico. É um heterorreceptor somatodendrítico, que tem como função regular a ação GABAérgica, glutamatérgica e, principalmente, dopaminérgica. Este recetor não tem afinidade com certos ISRS, como a sertralina, paroxetina e citalopram<sup>(109,180)</sup>.

O gene que codifica este recetor encontra-se localizado citogeneticamente na localização cromossómica Xq23 e foram-lhe já validados 390 SNPs. No entanto, dentro destes, o mais importante e mais frequente é o 68G>C. Este gene como está situado no cromossoma X leva a que os homens sejam hemizigóticos, ou seja, ou apresentam apenas o alelo G ou o alelo C. Este polimorfismo poderá ter influências na resposta ao tratamento com mianserina, mirtazapina e trazodona<sup>(180,193–195)</sup>.

#### 5.1.4. GENE E POLIMORFISMOS DO TRANSPORTADOR DE MEMBRANA ABCB<sub>1</sub>

Foi provado em estudos realizados que o gene *ABCB<sub>1</sub>* (do termo anglo saxónico *ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1*, que faz parte da família das proteínas MDR) tem, de facto, influência na resposta no tratamento da depressão. Esta ação está relacionada com o facto do ABCB<sub>1</sub> (glicoproteína-P) facilitar o transportados antidepressivos através de membranas, nomeadamente, a barreira hematoencefálica (BHE). A BHE tem como função proteger o cérebro de substâncias tóxicas devido à sua elevada seletividade. Deste modo, um dos critérios de efetividade dos antidepressivos depende se estes têm a capacidade de atravessar ou não esta barreira. Posto isto, na família de transportadores ABC inclui-se uma proteína importante, a glicoproteína-P, que é uma bomba de efluxo de fármacos, neste caso de antidepressivos, dependente da ligação de ATP. Em certos casos, permite a passagem destas substâncias para zonas importantes, como o cérebro. Uma das principais funções desta proteína é regular a entrada e saída de substâncias lipofílicas nas células de maneira a evitar a acumulação destas dentro do cérebro<sup>(166,186,189,196,197)</sup>.

Deste modo, a glicoproteína-P tem vários antidepressivos como substratos, dentro dos quais a amitriptilina, nortriptilina, trimipramina (ADTs), venlafaxina (ISRSN), e escitalopram, citalopram e paroxetina (ISRS) <sup>(197)</sup>. Alguns antidepressivos, porém, não dependem desta proteína para entrarem ou saírem do cérebro como é o caso da fluoxetina, bupropriom, mirtazapina e duloxetina <sup>(186,189,197)</sup>.

O gene deste transportador encontra-se localizado no cromossoma 7q21.12 e tem quatro polimorfismos que se destacam no que toca à farmacogenética do gene *ABCB1*: o 2677G>T (rs2032582), o 3435C>T(rs1045642), rs2032583 e o 287-25G>T (rs2235015) <sup>(149,186,189,197)</sup>. A presença dos SNPs 2677G>T e 3435C>T está altamente associada com a alteração da função da glicoproteína-P; sendo assim, estes dois polimorfismos podem influenciar a resposta de alguns antidepressivos. O polimorfismo SNP rs2032583 parece estar associado com uma melhor resposta aos antidepressivos na presença do alelo C. Por seu lado, na presença do genótipo TT, o polimorfismo 2677G>T parece levar a uma maior eficácia no tratamento da depressão <sup>(133,186,189)</sup>.

#### 5.1.5. GENE E POLIMORFISMO DO FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF)

O BDNF é a principal neurotofina presente no cérebro humano e está relacionado com a neuroplasticidade do cérebro e o desenvolvimento neuronal. Pensa-se que estará associado à depressão devido à metilação do gene *BDNF*, pois pode levar a uma diminuição da sua atividade. As neurotrofinas são uma família de proteínas capazes de controlar a sobrevivência, desenvolvimento e funções dos neurónios, tendo a capacidade de reverter a atrofia do hipocampo causada pelo stress <sup>(133,186,198)</sup>.

Uma das características mais importantes deste fator neurotrófico, no que toca à maneira como se relaciona com a depressão, é ser responsável por assegurar o funcionamento do sistema serotoninérgico. Estudos em ratos demonstram que a administração de BDNF em zonas cerebrais podem aumentar o acesso deste fator às células serotoninérgicas e, ainda, aumentar a atividade nos mecanismos das diferentes monoaminas em diferentes zonas do cérebro como o hipocampo, o córtex, *nucleus accumbens* e *nucleus striatum*. Desta maneira, o uso de antidepressivos no tratamento deste transtorno de humor passa, também, por aumentar a expressão de *BDNF*, aumentando a produção de BDNF <sup>(199)</sup>.

O gene está localizado no cromossoma 11p14.1 e apresenta um SNP, o mais estudado dentro das variantes do gene *BDNF* que se relaciona com a depressão e o tratamento antidepressivo: 196G>A (rs6265)<sup>(149,187,189)</sup>. Em muitos estudos é referido que o genótipo heterozigótico é aquele que permite uma melhor resposta ao tratamento da depressão com antidepressivos. Os fármacos que influenciam esta resposta na presença deste polimorfismo são a fluoxetina e paroxetina da parte dos ISRS; dentro dos ADTs, podemos referir a imipramina e amitriptilina, embora esta relação esteja ainda insuficientemente estudada<sup>(186,200)</sup>.

#### 5.1.6. GENE E POLIMORFISMO DA PROTEINA FKBP5

O FKBP5 tem um papel fundamental no HPA pois é responsável, quando ligado ao complexo do recetor, por regular a sensibilidade do recetor dos glucocorticoides. O organismo, aquando exposto ao stresse e afetado por um transtorno de humor, através do eixo HPA, apresenta via recetores de glucocorticoides um *feedback* negativo impróprio, apresentando uma regulação alterada. A ligação desta proteína ao complexo pode levar à fraca ligação do cortisol ao mesmo e inibe a atividade dos recetores de glucocorticoides, levando, também, ao impedimento da entrada do fator de transcrição no núcleo<sup>(186,189,201,202)</sup>.

Devido à influência desta proteína na resposta do organismo ao stresse, o gene *FKBP5* é um bom candidato de estudo na depressão. Uma expressão aumentada deste gene vai aumentar a resistência do recetor de glucocorticoides ao cortisol e, conseqüentemente, os glucocorticoides vão induzir expressão do FKBP5. Assim, como visto em capítulos anteriores, um HPA desregulado traz repercussões sobre a resposta ao stresse e sobre a resposta aos antidepressivos<sup>(186,189,201,202)</sup>.

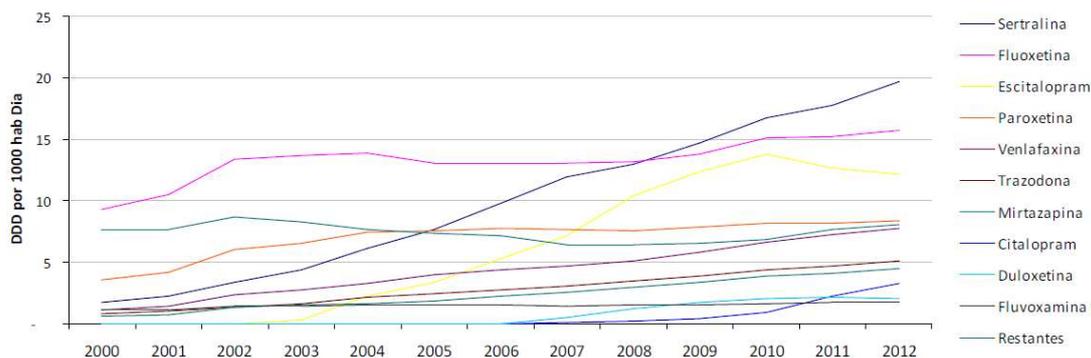
A hipótese da desregulação do eixo HPA como causa da depressão levou a que o gene *FKBP5*, com a localização citogenética 6p21.31, fosse estudado e, conseqüentemente, o seu SNP, o rs1360780<sup>(149,201,202)</sup>. Ainda não é certo onde se situa este polimorfismo: uns estudos dizem estar situado no intrão 2 e outros no intrão 9 do gene<sup>(201,203)</sup>. A presença deste SNP provoca no eixo HPA uma diminuição da sua hiperatividade na depressão e está associado com o tratamento com antidepressivos, como é o caso do ADT, mirtazapina e alguns ISRS. No entanto, a forma como influencia a resposta aos antidepressivos ainda não é bem estudada e é de alguma maneira controversa,

mas pensa-se que homozigotas TT têm uma resposta mais rápida ao tratamento enquanto que heterozigotas CT e homozigotas CC têm uma maior dificuldade em atingir o final do tratamento<sup>(169,203)</sup>.

## 5.2. POSSÍVEL INFLUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA AÇÃO DOS PRINCIPAIS ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos são primeira linha de tratamento da depressão e a resposta a estes fármacos pode variar consoante os doentes. Sabe-se que um terço dos doentes, após o primeiro fármaco prescrito, atinge a remissão completa; um terço dos indivíduos melhora após ajuste terapêutico, e um terço dos doentes tratados com antidepressivos não chega a melhorar, mesmo depois de dois fármacos diferentes terem sido prescritos<sup>(204)</sup>. Assim, estes resultados sugerem que a farmacogenómica é fundamental para uma terapêutica mais dirigida a um dado paciente, relacionando-se com a farmacocinética e farmacodinâmica destes fármacos. De facto, há já estudos concludentes acerca da vantagem dos testes farmacogenómicos sobre a resposta positiva aos antidepressivos e a diminuição dos seus efeitos adversos em doentes depressivos<sup>(139,166)</sup>.

Em Portugal, os antidepressivos com maior consumo, como podemos observar na Figura 5.2.1, são a fluoxetina, a sertralina e o escitalopram, que sofreram um aumento acentuado nas prescrições nos últimos anos. Para além destes, temos a paroxetina, a venlafaxina, a trazodona, a mirtazapina, o citalopram, a duloxetina e, por fim, a fluvoxamina, que destes 10 fármacos é o menos usado no tratamento da depressão<sup>(31,205)</sup>. Desta maneira, neste subcapítulo irá ser explicada a forma como os polimorfismos falados no subcapítulo 5.1 podem influenciar as diferentes respostas e levar a efeitos adversos diferentes, a nível interindividual, aos fármacos com maior consumo em Portugal.



**Figura 5.2.1-** Evolução do consumo dos principais antidepressivos em Portugal Continental entre 2000-2012. DDD- quantidade de fármaco consumida [Adaptado de Furtado<sup>(205)</sup>].

### 5.2.1. SERTRALINA (ZOLOFT®)

A sertralina é uma substância com propriedades anticolinérgicas e de cardiotoxicidade e tem atividade estimulante<sup>(206)</sup>. É um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), atua através do bloqueio à atividade dos SERT nos terminais pré-sinápticos<sup>(140)</sup>. O Zoloft® está indicado no tratamento da depressão, entre outros, sendo a dosagem recomendada a de 50 mg diários, que não deve ultrapassar os 200 mg, tendo o tratamento uma duração mínima de 6 meses<sup>(206)</sup>. As reações adversas deste fármaco são várias, estando associadas a insónias, tonturas, sonolência, cefaleias, diarreias, náuseas, xerostomia, fadiga e disfunção erétil<sup>(76,206)</sup>.

Esta substância ativa tem como metabolito principal a desmetilsertralina, que *in vivo* é considerada inativa, e sofre N-desmetilação por várias vias de metabolização. Cinco isoenzimas do CYP450 são responsáveis pela catálise da sertralina, sendo que as principais são o CYP2B6 e o CYP2C19<sup>(140,207)</sup>. Deste modo, os polimorfismos presentes nos genes destas enzimas podem levar a mudanças na farmacocinética da sertralina<sup>(140)</sup>.

O alelo CYP2B6\*6 é o mais estudado dentro desta subfamília e pode levar a uma diminuição da expressão da enzima, estando o alelo de menor frequência presente em 3% de europeus, 6% de africanos, 3% de asiáticos de leste, 16% de asiáticos do sul e 3% de americanos<sup>(161)</sup>. Posto isto, doentes a serem tratados com sertralina que tenham presente o genótipo CYP2B6\*6/\*6 (T/T), quando comparado com o *wild-type* (\*1/\*1), podem apresentar um metabolismo mais lento (PM) e por isso uma maior acumulação deste fármaco no organismo havendo uma maior incidência de efeitos adversos. Assim,

indivíduos com este fenótipo de PM devem ter um maior acompanhamento farmacoterapêutico para garantir o tratamento com maior segurança<sup>(140,207)</sup>.

Por outro lado, temos o polimorfismo CYP2C19\*17, que é o que está mais associado ao metabolismo da sertralina e pode levar a uma maior atividade da enzima CYP2C19, estando maioritariamente presente em europeus e africanos. Neste caso, o efeito da presença deste SNP é uma diminuição acentuada das concentrações plasmáticas de sertralina, sendo que os portadores do genótipo CYP2C19\*17/\*17 (UM) vão ter problemas em mostrar resposta ao tratamento com sertralina. Consequentemente, deve-se aumentar a dosagem ou alterar o antidepressivo<sup>(140,149,161)</sup>.

Igualmente, o gene *SLC6A4* influencia a resposta e segurança da sertralina, pois codifica os SERT, os quais, quando ligados a este antidepressivo, bloqueiam a recaptação de serotonina. Dois polimorfismos do gene *SLC6A4* que são importantes referir são o 5-HTTLPR que apresenta dois possíveis alelos o *s* e o *L*, e o VNTR, sendo que os indivíduos portadores do alelo *s* do primeiro polimorfismo e 10-repetições do segundo, são os que, provavelmente, têm menos reações adversas<sup>(140)</sup>.

### 5.2.2. FLUOXETINA (PROZAC®; DIGASSIM®)

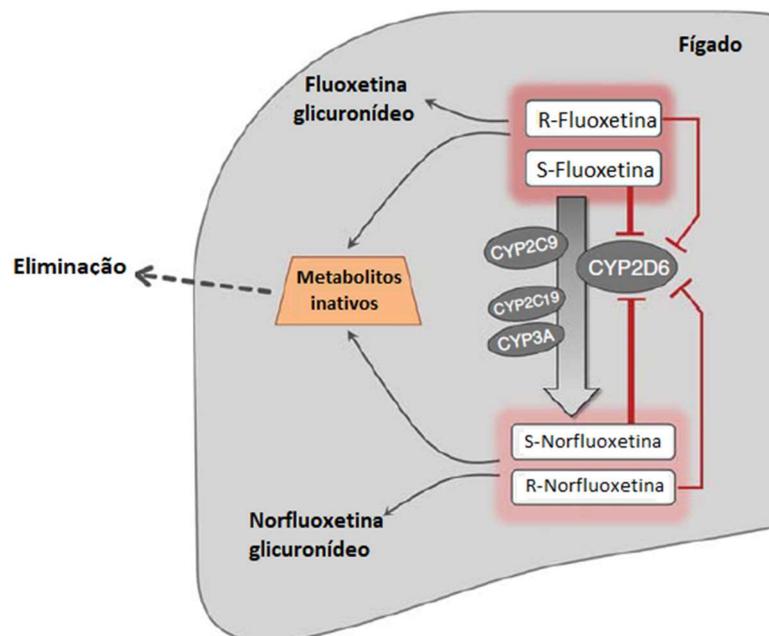
A fluoxetina funciona como um ISRS aumentando os níveis de serotonina em várias partes do cérebro e não influencia recetores de outros neurotransmissores; este fármaco existe como mistura racémica, existindo os enantiómeros *R* e *S*<sup>(139,208)</sup>. Os enantiómeros têm diferentes características no que toca à farmacocinética e efeitos inibitórios sobre os transportadores da serotonina, sendo a *S*-norfluoxetina a que tem melhor capacidade de bloqueio da recaptação deste neurotransmissor<sup>(139)</sup>. Os efeitos adversos mais comuns da fluoxetina são náuseas, cefaleias, insónias, fadiga e diarreia<sup>(209)</sup>. Quanto às doses recomendadas não podem ultrapassar os 60 mg/dia e a dose aconselhada é de 20 mg/dia e se for preciso ajusta-se a dose ao fim de 3 a 4 semanas após o início do tratamento<sup>(209)</sup>.

Os enantiómeros *R* e *S* da fluoxetina, através da ação de isoenzimas da família do citocromo P450, principalmente aquelas relacionadas com CYP2C9 e CYP2D6, são transformados por N-desmetilação em *R*- e *S*-norfluoxetina, como demonstrado na Figura 5.2.2.1. No entanto, estudos confirmam que o CYP2D6 é o que mais participa na

formação do metabolito ativo da fluoxetina, a *S*-norfluoxetina e o CYP2C9 na formação do enantiómero norfluoxetina-*R* <sup>(139,156,208,210)</sup>.

No que toca ao CYP2D6, vários indivíduos apresentam um fenótipo PM, especialmente no que respeita a portadores dos polimorfismos CYP2D6\*5, alelo que tem uma frequência que varia entre 1%-7%; \*4, comum em europeus, asiáticos, americanos e africanos; \*3 e \*6, dois alelos que estão mais presentes em europeus. Visto que a presença destes alelos pode causar uma perda da atividade enzimática, em que o alelo \*5 causa uma total perda das funções enzimáticas, conseqüentemente, vão originar uma acumulação de fluoxetina e redução da formação do metabolito ativo, *S*-norfluoxetina. Posto isto, os indivíduos PM não vão precisar de ajuste terapêutico, pois a soma das concentrações da fluoxetina e do seu metabolito não vai ser clinicamente relevante <sup>(156,161,210)</sup>. Igualmente o CYP2C9 com os polimorfismos \*2 e \*3 (frequências alélicas nos europeus de 12% e 6%, respetivamente) pode ter esta influência na atividade da enzima e, portanto, no metabolismo do fármaco <sup>(161,210)</sup>.

A fluoxetina tem um efeito sobre atividade do gene *BDNF*, aumentando a sua atividade e levando a um maior desenvolvimento dos neurónios e, assim, uma maior regeneração do hipocampo que sofreu atrofia devido ao stress. Este gene pode apresentar um SNP importante, 196G>A, que pode levar a indivíduos com fenótipos associados à ansiedade em homozigotas A/A, que pode vir a criar uma diminuição do volume do hipocampo e, portanto, a atividade da fluoxetina neste caso seria benéfica <sup>(186,211)</sup>.



**Figura 5.2.2.1-** Representação do metabolismo da fluoxetina. A fluoxetina é convertida em norfluoxetina com a principal participação do CYP2D6 e CYP2C9. Ambos os compostos vão ter uma ação inibitória sobre o CYP2D6 podendo levar a problemas de interações medicamentosas. Os metabolitos inativos representados são os enantiómeros *R* [Adaptado de Perez-Caballero *et al.* <sup>(208)</sup>].

### 5.2.3. ESCITALOPRAM (CIPRALEX<sup>®</sup>, ZECIDEX<sup>®</sup>, ZOCITAL<sup>®</sup>)

Este antidepressivo é dos mais usados no tratamento da depressão, atualmente, pois segundo muitos ensaios clínicos é um dos mais seletivos e eficazes e tem como efeitos adversos, estes muito frequentes, náuseas e cefaleias. Trata-se de um fármaco ISRS e a dose recomenda vai desde os 10 mg/dia aos 20 mg/dia, sendo que são necessárias, na maioria dos casos, duas a quatro semanas para se alcançar uma resposta <sup>(160,212,213)</sup>. O escitalopram é um derivado do citalopram; no entanto, foi desenvolvido para ser mais seletivo e potente que o segundo <sup>(214)</sup>.

O escitalopram é metabolizado pelo produto génico do *CYP2C19*, onde os genótipos deste gene definem os indivíduos UM e PM, que estão associados com uma potencial falha terapêutica. O gene *CYP2C19* apresenta como principais polimorfismos mais associados a este fármaco o \*2, o \*3 e o \*17, cujos indivíduos na presença dos alelos \*2 e \*3 podem apresentar uma atividade bastante reduzida da enzima. Na presença do alelo \*17 apresentam, ao contrário, uma atividade aumentada do *CYP2C19* <sup>(160,215)</sup>. Posto isto, os doentes com um fenótipo UM, que são medicados com a menor dose de escitalopram, apresentam uma concentração de escitalopram sub-terapêutica. Tal pode

resultar uma falha no tratamento, podendo ser necessário uma troca de antidepressivo não metabolizado pelo CYP2C19. Quanto aos doentes PM, estes apresentam uma reduzida metabolização do fármaco, ocorrendo uma maior incidência de efeitos adversos. Existem, assim, estudos que afirmam ser aconselhável uma redução da dose para 5 mg/dia, defendendo ser suficiente a concentração sérica terapêutica de escitalopram<sup>(160)</sup>.

Sabe-se que este antidepressivo é um substrato da glicoproteína-P e, por isso, o seu mecanismo é influenciado pela presença de polimorfismos no gene que a codifica. Um polimorfismo importante referir é o 3435C>T, cujos indivíduos com o alelo T podem exigir menor quantidade de escitalopram que os alelos C, que precisam de quase o dobro da dosagem devido ao facto da atividade de efluxo do transportador ABCB<sub>1</sub> estar reduzida, impedindo a entrada no cérebro através da BHE<sup>(197)</sup>.

#### 5.2.4. PAROXETINA (SEROXAT®)

É um antidepressivo incluído no grupo dos ISRS e é o mais potente entre os inibidores dos transportadores de serotonina, ocupando 85-100% do sítio de ligação em doses de 20-40 mg/dia e pode atuar, ligeiramente, como inibidor dos recetores de noradrenalina. A dose diária recomendada é de 20 mg/dia e pode, dependendo da resposta obtida, aumentar até aos 50 mg/dia com um aumento gradual de 10 mg/dia. A paroxetina tem como efeitos secundários muito frequentes as náuseas e a disfunção sexual. Como reações frequentes podem ser incluídas a hipercolesterolemia, diminuição do apetite, sonolência, insónia, tonturas, tremores, cefaleias, dificuldade de concentração, visão turva, sudação, astenia e aumento de peso<sup>(173,216)</sup>.

O metabolismo da paroxetina envolve vários processos, incluindo metilação, oxidação e conjugação. O CYP2D6 é o maior responsável pela biotransformação deste antidepressivo e, conseqüentemente, o responsável pela maior variedade inter-individual da farmacocinética do mesmo<sup>(217)</sup>. A presença de polimorfismos no gene *CYP2D6* pode originar indivíduos com fenótipos variados. Os indivíduos UM (1-2% dos doentes) demonstram uma falha na resposta à paroxetina, pois apresentam uma redução da concentração sérica da mesma; no entanto, estes fenótipos ainda não estão suficientemente estudados a ponto de definir uma dosagem correta<sup>(173,218,219)</sup>. Quanto aos indivíduos PM (5-10% dos doentes), estes estão expostos a uma maior concentração de paroxetina quando comparados com os EM, levando a uma melhor terapêutica, mas a um

risco elevado de apresentarem efeitos adversos, sendo recomendada uma diminuição da dose de 50%<sup>(156,219)</sup>.

O *SLC6A4* é o gene que codifica os SERT e cujo polimorfismo de maior importância associado aos ISRS, é o 5-HTTLPR. Deste modo, embora não esteja profundamente estudado, sabe-se que pode ter influência na resposta da paroxetina. Os dois alelos possíveis é o alelo *s*, presente em 42% dos caucasianos e 79% dos asiáticos, e o alelo *L*, maioritariamente, presente em caucasianos. No que diz respeito às consequências da presença dos alelos nos indivíduos, o alelo *s* leva a uma redução de 50% na expressão do transportador de serotonina, necessitando, assim, de uma maior dose de paroxetina. Em comparação, os doentes portadores do genótipo *L/L* apresentam uma melhor atividade dos transportadores de serotonina e, conseqüentemente, uma melhor resposta aos antidepressivos. No entanto, ainda são necessários mais estudos acerca da interferência do alelo *L* na resposta do organismo à paroxetina<sup>(142,173,220)</sup>.

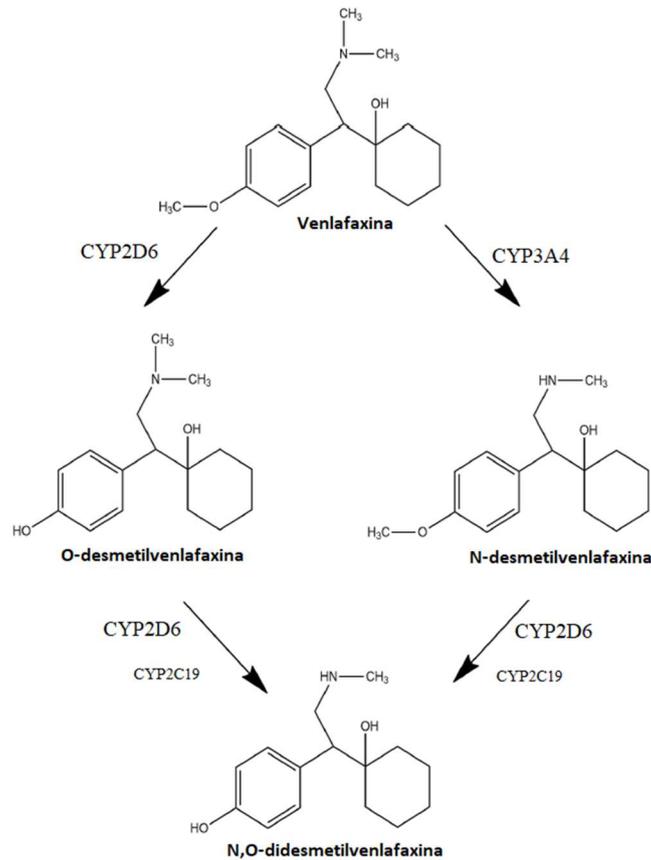
Outro biomarcador genético relacionado com a eficácia da paroxetina é o SNP 102T>C do gene que codifica o recetor de serotonina 5-HTR2A. Pensa-se que na presença deste polimorfismo, os portadores do alelo C podem apresentar uma boa atividade da paroxetina, mas têm uma maior probabilidade de apresentar efeitos adversos e, conseqüentemente, apresentar uma menor taxa de aderência à terapêutica<sup>(173,191)</sup>. A concentração de antidepressivo que entra no cérebro determina a eficácia do tratamento. Por isso, se houver uma alteração no gene que codifica o transportador ABCB1 poderá originar uma diminuição ou aumento da atividade da glicoproteína-P. Indivíduos portadores do alelo T do polimorfismo 287-25G>T e portadores do alelo C do rs2032583, têm uma maior probabilidade de remissão quando tratados com paroxetina (pois este antidepressivo é um substrato da glicoproteína-P). Quanto à presença do polimorfismo 2677G>T, a resposta a este fármaco é mais eficaz<sup>(197,221)</sup>.

#### 5.2.5. VENLAFAXINA (DESINAX<sup>®</sup>, EFEXOR XR<sup>®</sup>, GENEXIN<sup>®</sup>, PRACET<sup>®</sup>, VENXIN<sup>®</sup>, ZARELIX<sup>®</sup>)

A venlafaxina é um inibidor seletivo da recaptção de serotonina e de noradrenalina, tendo como ação a inibição dos SERT e NET, ligando-se a eles em vez destas monoaminas. Além disso, tem também uma pequena ação sobre o sistema dopaminérgico. A dose recomendada deste fármaco no início do tratamento é de 75

mg/dia, que dependendo da resposta à terapêutica pode aumentar até uma dose de 375 mg/dia. Este antidepressivo pode ter diferentes impactos nos sistemas das monoaminas, dependendo da dose. A dose mínima eficaz vai favorecer a atividade serotoninérgica, enquanto que a dose máxima tem geralmente um maior impacto no sistema da noradrenalina. As doses podem ser aumentadas com intervalos de 2 semanas ou mais e devem ser sempre justificadas clinicamente devido à ocorrência frequente de efeitos adversos <sup>(222–226)</sup>.

O CYP2D6 é o principal responsável pela metabolização da venlafaxina no seu metabolito ativo: O-desmetilvenlafaxina (ODV). Este tem uma atividade semelhante a um fármaco antidepressivo. A venlafaxina, principalmente através do CYP3A4, também é transformada por N-desmetilação em N-desmetilvenlafaxina (NDV), o qual ao contrário do primeiro metabolito apresenta uma atividade quase nula. Pode ocorrer ainda a formação do metabolito N,O-didesmetilvenlafaxina, o qual ainda tem uma atividade não bem conhecida, devido à atividade do CYP2D6 e do CYP2C19, apesar deste último ter uma participação reduzida nesta biotransformação. Por conseguinte, variações genéticas no CYP2D6 e 3A4 podem influenciar a tolerabilidade, eficácia e segurança deste ISRSN <sup>(162,222,223)</sup>. O metabolismo da venlafaxina encontra-se representado na Figura 5.2.5.1.



**Figura 5.2.5.1-** Metabolização da venlafaxina pelas enzimas da família do citocromo P450. O CYP2C19 é representada com uma letra de tamanho inferior, pois é a isoenzima que menos participa no processo de metabolização da O-desmetilvenlafaxina e N-desmetilvenlafaxina [Adaptado de Petruczynik *et al.*<sup>(222)</sup>].

Desta maneira, os doentes com o fenótipo PM do gene *CYP2D6* (presença dos alelos \*3, \*4, \*5, \*6 e \*36) podem ter um aumento de reações adversas como, por exemplo, náuseas, diarreia, vômitos, cefaleias, tonturas, cardiotoxicidade, xerostomia e hiperhidrose<sup>(155,226)</sup>. Isto pode ocorrer devido ao efeito dos polimorfismos na atividade do CYP2D6, pois encontra-se com uma atividade diminuída levando a uma grande acumulação de venlafaxina e a uma razão entre O-desmetilvenlafaxina e venlafaxina inferior a 0,3. O metabolito inativo, N-desmetilvenlafaxina, encontra-se, porém, aumentado quando comparado com os indivíduos EM, pois estando inativa a via metabólica do CYP2D6, vai entrar em ação a via do CYP3A4. Os indivíduos EM apresentam uma razão entre o metabolito O-desmetilvenlafaxina e a venlafaxina, ideal para que a resposta seja eficaz e não haja tanta incidência de efeitos indesejados. A incidência do fenótipo PM afeta cerca de 5,4% dos europeus e uma média de 3% dos europeus apresentam o fenótipo de UM<sup>(155,162,225)</sup>.

Sendo a venlafaxina, também, um inibidor da recaptção da noradrenalina este actua sobre o NET, impedindo a entrada desta monoamina no neurónio pré-sináptico. Posto isto, o polimorfismo o -182T>C no gene *SLC6A2*, que codifica este transportador, influencia a atividade dos NET, principalmente em idosos que possuam o genótipo C/C. Este genótipo pode originar uma maior probabilidade dos doentes apresentarem remissão e uma melhor percentagem de alteração nos sintomas depressivos quando comparado com os genótipos T/T ou C/T <sup>(177)</sup>.

#### 5.2.6. TRAZODONA (TRAZONE<sup>®</sup>, TRITICUM<sup>®</sup>)

A trazodona foi o primeiro antidepressivo de 2<sup>a</sup> geração a ser usado clinicamente e a ter ação como antagonista da serotonina e, ao mesmo tempo, ser inibidor da recaptção da mesma. Este fármaco aumenta a concentração de serotonina extracelular por meio de uma ação antagonista sobre os recetores 5-HTR<sub>2A</sub> e 5-HTR<sub>2C</sub> e, também, de inibição dos SERT, não sendo, esta última função uma atividade com muito significado <sup>(227,228)</sup>. Este antidepressivo, dependendo da dose, tem vários efeitos sobre o organismo. Em doses baixas ele atua como sedativo, hipnótico e ansiolítico, pois tem uma ação antagonista sobre o 5-HTR<sub>2A</sub>, os recetores pós-sinápticos  $\alpha_1$  e, ainda, os recetores de histamina H1 e ação agonista sobre o 5-HTR<sub>1A</sub>. No entanto, em doses mais elevadas o fármaco tem ação antidepressiva <sup>(227)</sup>.

Existem várias formas farmacêuticas da trazodona como comprimidos, comprimidos de libertação modificada, comprimidos revestidos por película e comprimidos de libertação prolongada, sendo os últimos os mais usados. Quando se trata de comprimidos de libertação prolongada a dose diária inicial recomendada é a de 150 mg/dia que pode ser aumentada, por indicação do médico, de 75 mg/dia cada três dias até um máximo de 300 mg/dia. Em alguns casos, a dose inicial pode ser de 75 mg/dia. Existem estados mais graves de depressão, que com administração de certas formas farmacêuticas se pode chegar a um máximo de 600 mg/dia <sup>(229,230)</sup>. Os efeitos adversos da trazodona mais comuns são náuseas, cefaleias, sedação, alterações de peso, hiperidrose, vômitos e tonturas <sup>(231)</sup>.

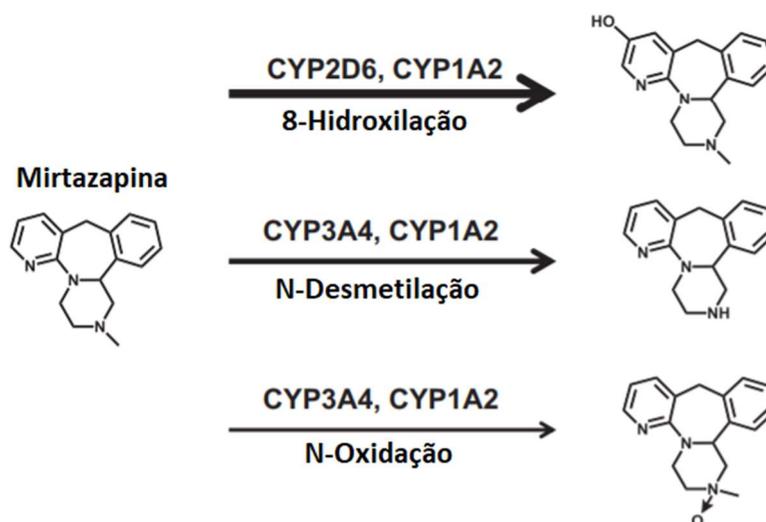
A trazodona (cerca de 20%) é transformada em *m*-clorofenilpiperazina pelo CYP3A4 por um processo de N-desalquilação, sendo o CYP2D6 responsável por metabolizar este metabolito em *p*-hidroxi-*m*-clorofenilpiperazina <sup>(231)</sup>.

Os efeitos de polimorfismos na farmacocinética e farmacodinâmica deste fármaco não foram ainda profundamente estudados. No entanto, poucos estudos referem que polimorfismos genéticos no CYP2D6, CYP3A4 e no gene do transportador ABCB1 podem vir a influenciar a segurança e eficácia deste fármaco “multifuncional”<sup>(231)</sup>. No caso do gene *ABCB1* este, quando apresentado com o polimorfismo 3435C>T, em indivíduos T/T pode levar a uma menor concentração plasmática de trazodona<sup>(232)</sup>.

#### 5.2.7. MIRTAZAPINA (REMERON SOLTAB®)

A mirtazapina é um antidepressivo de nova geração e insere-se dentro do grupo dos antidepressivos específicos do sistema serotoninérgico e do sistema noradrenérgico, aumentando a transmissão destas monoaminas pelo bloqueio dos heterorreceptores e autorreceptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Funciona, também, como um antagonista dos recetores de serotonina 5-HTR<sub>2</sub> (favorecendo o sono) e 5-HTR<sub>3</sub>. Como estes se encontram bloqueados, esta ação leva conseqüentemente a um aumento da atividade dos recetores 5-HTR<sub>1A</sub> e, por sua vez, um aumento da serotonina<sub>1A</sub>. Este antidepressivo tem, também, uma ação sobre os recetores de histamina H1<sup>(233,234)</sup>.

Os processos maioritários no metabolismo da mirtazapina são a desmetilação (cerca de 25% da mirtazapina), a oxidação (cerca de 10%) e a hidroxilação (cerca de 40%) e depois a conjugação (processo que facilita a eliminação). Este antidepressivo é desmetilado em *N*-desmetilmirtazapina (apresenta atividade) e oxidado em mirtazapina-*N*-óxido, ambos os processos via CYP3A4 e, menos, via CYP1A2. Sendo a via maioritária, por hidroxilação, é biotransformado em 8-OH-mirtazapina, sendo o CYP1A2 e o CYP2D6 as enzimas responsáveis por esta alteração, como se pode verificar na Figura 5.2.7.1.<sup>(233,235,236)</sup>



**Figura 5.2.7.1-** Vias do metabolismo da mirtazapina [Adaptado de Okubo *et al.* <sup>(236)</sup>].

A dose de mirtazapina, no início da terapêutica, é de 15 ou 30 mg/dia e a dose diária eficaz situa-se, habitualmente, entre os 15 e os 45 mg/dia, começando a fazer efeito passado 1-2 semanas. As reações adversas mais frequentes a este fármaco são: aumento de peso, perda de apetite, sedação, sonolência e xerostomia <sup>(237)</sup>.

Quanto à farmacogenómica da mirtazapina, esta ainda não foi suficientemente estudada para haver dados acerca dos ajustes de doses consoante os polimorfismos dos genes que codificam certos alvos no mecanismo de ação deste antidepressivo.

#### 5.2.8. CITALOPRAM

O citalopram é um ISRS que vai aumentar a biodisponibilidade da serotonina na fenda sináptica onde se pode ligar aos recetores pós-sinápticos. Deste modo, este antidepressivo vai aumentar a função da serotonina e, assim, melhorar os comportamentos derivados da depressão <sup>(238,239)</sup>. Este antidepressivo tem como dose indicada no início de tratamento os 20 mg/dia e pode ser aumentada, se não houver uma boa resposta com a dose mínima, até aos 40 mg/dia e tem como principais efeitos adversos associados a perturbação do sono, cefaleias, sonolência, insónias, xerostomia, náusea, hiperidrose e astenia <sup>(240)</sup>.

O metabolito, monodesmetilcitalopram, é um produto da *N*-desmetilação do citalopram, através do CYP2C19, CYP3A4 e CYP2D6, tendo uma atividade inibitória 10 vezes menor sobre os SERT, quando comparado com o citalopram. Em seguida, este

metabolito ativo é transformado, também, pelo processo de *N*-desmetilação via CYP2D6 num metabolito quase inativo, o didesmetilcitalopram<sup>(239,241,242)</sup>. Visto que o CYP2C19 é a principal isoenzima do metabolismo do citalopram, polimorfismos no gene que a codifica apresentam uma maior probabilidade de influenciar a eficácia ao tratamento de citalopram e o aparecimento de mais/menos efeitos adversos. Deste modo, a presença do polimorfismo 681G>A (CYP2C19\*2) pode provocar uma melhor resposta ao tratamento, melhoria dos sintomas e uma remissão mais rápida, quando se trata do fenótipo PM (A/A homozigóticos) em comparação com EM (\*1/\*2). Os indivíduos PM representam apenas cerca de 2% da população caucasiana. Recomenda-se, então, um controlo do aparecimento de efeitos adversos no início do tratamento mantendo a dose recomendada quando usado o citalopram em indivíduos PM<sup>(241,243)</sup>.

Este ISRS tem outro mecanismo de ação para além do principal, que se baseia na inativação dos autoreceptores 5-HTR<sub>1B</sub>, que, também, origina um aumento de serotonina na fenda. Esta situação, por outro lado, leva a uma ativação dos recetores 5-HTR<sub>1A</sub> o que resulta numa falha da terapêutica com o citalopram. Sendo assim, a presença de SNPs que codifiquem este recetor trazem variações na resposta a este fármaco. O SNP -1019C>G (homozigótico G/G) como provoca uma diminuição da atividade do recetor, causa em indivíduos que o possuam uma mais rápida e melhor resposta ao citalopram, pois a concentração de serotonina na fenda sináptica encontrar-se-á aumentada<sup>(184,238)</sup>.

Embora hajam poucos estudos acerca dos efeitos do polimorfismo 3435C>T na atividade da glicoproteína-P, pensa-se que os indivíduos que são portadores do genótipo C/T vão ter uma maior concentração de citalopram disponível no cérebro e, assim, uma melhor resposta ao tratamento. Sendo assim, não vão precisar de doses deste antidepressivo muito altas para que se obtenha o objetivo pretendido<sup>(232)</sup>.

#### 5.2.9. DULOXETINA (ARICLAIM<sup>®</sup>, CIMBALTA<sup>®</sup>, XERISTAR<sup>®</sup>, YENTREVE<sup>®</sup>)

Este antidepressivo pertence ao grupo dos inibidores seletivos de serotonina e noradrenalina, atuando em ambos os transportadores NET e SERT. Apresentou, num dos estudos realizados, uma baixa taxa de resposta após um ano de tratamento (cerca de 11,43%) onde 65,72% dos indivíduos apresentaram efeitos adversos<sup>(244,245)</sup>. Os efeitos

adversos mais frequentes incluem cefaleias, insónias, náuseas e xerostomia, e a dose recomendada no início do tratamento é de 60 mg/dia e, normalmente, demora 2-4 semanas a se notarem efeitos, a dose máxima que se pode administrar não deve ultrapassar os 120 mg/dia<sup>(246)</sup>.

A duloxetina sofre oxidação hepática, metabolização esta realizada, maioritariamente, pela isoenzima CYP1A2 e, em menor quantidade, pelo CYP2D6, e depois sofre conjugação para ajudar no processo de eliminação<sup>(244,246)</sup>.

Visto que, a informação acerca da influência dos polimorfismos na resposta dos doentes ao tratamento com duloxetina não se encontrar atualizada, sendo a fonte mais recente datada de 2014, não é um bom candidato para o estudo da farmacogenómica.

#### 5.2.10. FLUVOXAMINA (DUMYROX<sup>®</sup>)

A fluvoxamina pertence à família dos ISRS partilhando o mesmo modo de ação que os outros, evita a reabsorção de serotonina aumentando a quantidade desta na fenda sináptica, mas de todos os inibidores da recaptção de serotonina é o que tem menos afinidade com esta monoamina<sup>(247,248)</sup>. Quanto ao seu metabolismo, este fármaco não tem qualquer catabolito ativo e as isoenzimas responsáveis pela sua biotransformação (sofre principalmente desmetilação oxidativa) são o CYP1A2 e 2D6<sup>(247,249,250)</sup>.

O CYP2D6 pode apresentar polimorfismos no gene que o codifica e na presença destas variações genéticas levar a um tratamento ineficaz e efeitos adversos relacionados com a dosagem indicada<sup>(249)</sup>. Os efeitos adversos mais frequentes são vertigens, cefaleias, indigestão entre outras doenças gastrointestinais, xerostomia, ansiedade e outros problemas associados com o sistema nervoso, anorexia, palpitações, taquicardia, hiperhidrose e sudação<sup>(249,250)</sup>. Em estudos realizados, foi descoberto que em indivíduos cujas doses variam entre 50-200 mg/dia e tenham variações no gene *CYP2D6* apresentam concentrações de fluvoxamina diferentes<sup>(249)</sup>. A dose recomendada para o início do tratamento é de 50 ou 100 mg por dia sendo possível que após 3 a 4 semanas esta dose possa ser ajustada consoante a resposta ao tratamento, este aumento de dose deve ser gradual e nunca poderá ultrapassar os 300 mg/dia<sup>(249,250)</sup>.

Desta maneira, o polimorfismo, que se pensa ser o que mais influencia a ação da fluvoxamina, é o CYP2D6\*4, 1846G>A, associado com o fenótipo PM onde se aconselha uma redução da dose de cerca de 70%. Tal deve-se ao facto de a ocorrência do alelo A poder originar uma redução na eficácia do tratamento e na segurança, uma vez que a atividade da enzima se encontra diminuída, podendo ocorrer uma acumulação de fluvoxamina e uma maior quantidade de serotonina em contacto com os recetores. Para doentes IM que possuem o polimorfismo 1846G>A (heterozigóticos GA) a dose recomendada é a normal, 50 ou 100 mg/dia. No entanto, para doentes homozigóticos para o alelo A recomenda-se a substituição de fluvoxamina por outro antidepressivo não metabolizado por esta enzima ou uma redução da dose para 25 a 50% <sup>(249)</sup>.

## 6. PAPEL DO FARMACÊUTICO NA FARMACOGENÓMICA

A farmacogenómica é uma ciência que está a começar a mostrar o seu valor na área clínica, no que toca à prevenção de efeitos adversos e assegurar uma terapêutica eficaz, tornando-se um dos pilares da proatividade dos cuidados de saúde. Tem como objetivos principais aumentar a resposta à terapêutica e minimizar os erros associados a esta <sup>(251,252)</sup>.

O farmacêutico tem um papel deveras importante na implementação da farmacogenómica tanto a nível hospitalar e clínico, como comunitário. Pensa-se que poderá ser crucial a atitude do farmacêutico na integração da farmacogenómica no perfil clínico dos doentes modificando os regimes de medicação em todos os passos de dispensa e gestão dos mesmos <sup>(251,253)</sup>. No que concerne o envolvimento do farmacêutico no meio hospitalar, este é responsável por rever e corrigir, se necessário, a prescrição dos medicamentos, via de administração, dose e possíveis interações medicamentosas. Desta maneira, necessita de vários dados como o sexo, idade, peso, medicamentos ambulatoriais e outros parâmetros importantes. A farmacogenómica vai, então, fazer parte desta lista de informações acerca de cada doente de maneira a prever uma boa terapêutica <sup>(252)</sup>.

Estudos realizados chegaram à conclusão que ainda era cedo, na perspetiva farmacêutica, para a incorporação da farmacogenómica na prática clínica dos farmacêuticos e que ainda não se percebia muito bem a importância e utilidade de alguns testes genómicos. Além disso, os farmacêuticos não se sentem, ainda, confortáveis nem confiantes para a interpretação de possíveis resultados de testes farmacogenómicos ou até para educar e informar os doentes dos mesmos <sup>(253)</sup>.

Em Portugal, apesar de muitos já conhecerem o conceito de farmacogenómica e aceitarem que de facto existem variações genéticas que influenciam a resposta aos fármacos, a maior parte dos profissionais de farmácia portugueses não apresentam um conhecimento suficiente acerca da implementação da farmacogenómica no próprio país. Segundo um estudo realizado (224 inquiridos), sabe-se que apenas 13,3% dos inquiridos aplica a farmacogenómica na prática profissional e que as áreas profissionais em que se lida mais com a farmacogenómica é a área de análises clínicas e a área de investigação <sup>(254)</sup>.

Os antidepressivos são dos fármacos que mais contribuem para a hospitalização de doentes devido ao aparecimento de efeitos adversos. Posto isto, serão bons candidatos para estudos farmacogenómicos para evitar este fator infeliz na terapêutica com estes fármacos. Será necessário que os farmacêuticos com a ajuda de médicos e outros profissionais de saúde apliquem os conhecimentos com a ajuda da farmacogenómica levando a uma terapêutica individualizada. Espera-se que os doentes submetidos aos estudos farmacogenómicos apresentem melhorias a nível da resposta ao tratamento. Em suma, esta “medicina personalizada” pode levar a abordagens terapêuticas mais simples, menos visitas de acompanhamento terapêutico, menos despesas e a uma resposta ao tratamento mais rápida<sup>(251,252)</sup>.

## 7. CONCLUSÃO

A depressão é considerada atualmente o motivo principal de incapacidade e a segunda causa de perda de anos de vida saudáveis. Sendo esta doença um dos principais fardos para a saúde é importante que se consiga uma terapêutica eficaz, segura e de rápida ação, havendo uma boa adesão à mesma. Desta maneira, a farmacogenômica associada à psiquiatria é uma mais valia, pois através da avaliação global do genoma consegue-se identificar quais os genes associados com a resposta aos fármacos. Posto isto, os indivíduos tratados com antidepressivos poderão ter uma terapia individualizada e, assim, otimizada.

Embora se tenha descoberto esta interessante via para melhorar o tratamento da depressão, isto é, orientá-lo às necessidades de cada um, será difícil a sua incorporação na área clínica. É necessário um esforço de todos os profissionais de saúde. Além disso, a informação existente, que suporta os testes farmacogenômicos em doentes com depressão, deve ser desenvolvida, aumentando o número de estudos e quantidade de amostras de maneira a tornarem-se mais significativos.

Assim, é crucial perceber melhor quais os genes e as vias moleculares associadas à ação dos antidepressivos para que seja possível o desenvolvimento e otimização de testes adequados para se poder implementar a farmacogenômica na prática clínica. Desta maneira, a “medicina personalizada” poderá ser o futuro de tratamentos com a escolha de fármacos mais seguros, que tenham menos efeitos adversos sobre o indivíduo, que evitem a falha de adesão aos tratamentos e que apresentem melhores taxas de resposta.

## BIBLIOGRAFIA

1. WHO World Health Organization (2014) Mental Health: A State of Well-Being. [http://www.who.int/features/factfiles/mental\\_health/en/](http://www.who.int/features/factfiles/mental_health/en/) [Acedida em: 24.03.2017].
2. WHO World Health Organization (2017) The Determinants of Health. <http://www.who.int/hia/evidence/doh/en/index8.html> [Acedida em: 24.03.2017].
3. CDC Centers of Disease Control and Prevention (2017) Learn About Mental Health. <https://www.cdc.gov/mentalhealth/learn/index.htm> [Acedida em: 27.03.2017].
4. WHO World Health Organization (2017) Mental Disorders. [http://www.who.int/topics/mental\\_disorders/en/](http://www.who.int/topics/mental_disorders/en/) [Acedida em: 29.03.2017].
5. Carvalho ÁA de, Nogueira PJ, Silva AJ, Rosa MV, Alves MI, Afonso D, Portugal AC, Somsen E, Martins J, Serra L, Oliveira AL, Oliveira N (2013) *Portugal-Saúde Mental Em Números-2013*. DGS Direção Geral da Saúde, Lisboa.
6. WHO World Health Organization (2016) *mhGAP Intervention Guide: For Mental, Neurological and Substance Use Disorders in Non-Specialized Health Settings*. Mental Health Gap Action Programme, Geneva.
7. WHO World Health Organization (2017) *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. WHO, Geneva.
8. Palazidou E (2012) The Neurobiology of Depression. *British Medical Bulletin*, **101**:127–145 p.
9. Lage JT (2010) *Neurobiologia Da Depressão*. Dissertação de mestrado integrado de medicina. Universidade do Porto.
10. Parekh R (2017) American Psychiatric Association <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression> [Acedido em: 15.04.2017].
11. The National Institute of Mental Health (2017) Depression. [https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml#part\\_145399](https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml#part_145399) [Acedido em: 19.04.2017].
12. Hori H, Sasayama D, Teraishi T, Yamamoto N, Nakamura S, Ota M, Hattori K, Kim Y, Higuchi T, Kunugi H (2015) Blood-Based Gene Expression Signatures of Medication-Free Outpatients with Major Depressive Disorder: Integrative Genome-Wide and Candidate Gene Analyses. *Scientific Reports*, **6**, 18776.
13. Kitzmiller JP, Groen DK, Phelps MA, Sadee W (2011) Pharmacogenomic Testing: Relevance in Medical Practice: Why Drugs Work in Some Patients but Not in Others. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **78**(4):243–257 p.
14. Marková IS, Berrios GE (2016) Research in Psychiatry : Concepts and Conceptual Analysis. *Psycopath*. DOI:10.1159/000447596
15. Kalk NJ, Young AH (2017) Footnotes to Kraepelin: Changes in the Classification of Mood Disorders with DSM-5. *British J. of Psychiatry Open*, **3**:e1–e3 p.

16. Kaufman KR (2003) The Ups and Downs of Bipolar Disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*, **15**(2):81–84 p.
17. Soom P (2014) *What Are Mental Disorders?*.
18. American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5* (5th. ed.). American Psychiatric Association, VA.
19. Reed GM, Robles R, Domínguez-Martínez T (2016) Classification of Mental and Behavioral Disorders Classification. In *APA Handbook of Clinical Psychology*. John C. Norcross, Gary R. VandenBos, Donald K. Freedheim (Eds.), Vol.4, American Psychological Association.
20. WHO World Health Organization (2016) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10). <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> [Acedido em: 2.06.2017]
21. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K (2015) Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for Mood Disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, **49**(12), 1-185 p.
22. Marszał-Wisniewska M, Nowicka M (2017) Individual Differences in Mood Changes. *Journal of Happiness Studies*. DOI:10.1007/s10902-017-9879-5.
23. Coryell W (2017) Versão Para Profissionais de Saúde Transtornos Depressivos. <http://www.msmanuals.com/2017> [Acedido em: 19.05.2017].
24. Leboyer M, Berk M, Yolken RH, Tamouza R, Kupfer D, Groc L (2016) Immuno-Psychiatry: An Agenda for Clinical Practice and Innovative Research. *BMC Medicine*, **14**:173.
25. Antonova E, Owen GS, Broome MR (2009) A Study of Psychiatrists' Concepts of Mental Illness. *Psychological Medicine*, **39**, 967–76 p.
26. Wei Y, Mcgrath PJ, Hayden J, Kutcher S (2015) Mental Health Literacy Measures Evaluating Knowledge, Attitudes and Help-Seeking: A Scoping Review. *BMC Psychiatry*, **15**:291.
27. Palha F, Palha J (2016) Perspetiva Sobre a Saúde Mental em Portugal. *Gazeta Médica*, **3**(2), 6–12 p.
28. World Mental Health Surveys Initiative (WMHSI) (2013) *Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental. 1º Relatório*. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa.
29. Xavier M, Baptista H, Mendes JM, Magalhães P, Caldas-de-almeida JM (2013) Implementing the World Mental Health Survey Initiative in Portugal – Rationale, Design and Fieldwork Procedures. *International Journal of Mental Health Systems*. **7**:19.
30. Westerman R, Charara R, Forouzanfar M, Naghavi M, Moradi-lakeh M, Afshin A, Vos T, Daoud F, Wang H, Bcheraouil CE, Khalil I, Hamadeh RR, Khosravi A, Rahimi-Movaghar V, Khader Y, Al-Hamad N, Obermeyer CM, Rafay A, Asghar R, Rana SM, Shaheen A, Abu-Rmeileh NME, Hussein A, Abu-Raddad LJ, Khoja T, Al Rayess ZA, AlBuhairan FS, Hsairi M, Alomari MA, Ali R, Roshandel G,

- Terkawi AS, Hamidi S, Refaat AH, Westerman R, Kiadaliri AA, Akanda AS, Ali SD, Bacha U, Badawi A, Bazargan-Hejazi S, Faghmous IAD, Fereshtehnejad S-M, Fischer F, Jonas JB, Defo BK, Mehari A, Omer SB, Pourmalek F, Uthman OA, Mokdad AA, Maalouf FT, Abd-Allah F, Akseer N, Arya D, Borschmann R, Brazinova A, Brugha TS, Catalá-López F, Degenhardt L, Ferrari A, Haro JM, Horino M, Hornberger JC, Huang H, Kieling C, Kim D, Kim Y, Knudsen AK, Mitchell PB, Patton G, Sagar R, Satpathy M, Savuon K, Seedat S, Shiue I, Skogen JC, Stein DJ, Tabb KM, Whiteford HA, Yip P, Yonemoto N, Murray CJL, Mokdad AH (2017) The Burden of Mental Disorders in the Eastern Mediterranean Region , 1990-2013 The Burden. *PLoS One*, **12** (1): e0169575.
31. Carvalho ÁA de, Mateus P, Xavier M (2015) *Portugal - Saúde Mental Em Números – 2015*. DGS Direção Geral de Saúde, Lisboa.
  32. Walker ER, McGee RE, Druss BG (2015) Mortality in Mental Disorders and Global Disease Burden Implications : A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA psychiatry*, **72**(4), 334–341 p.
  33. Edward FS, Anderson IM (2014) *Handbook of Depression*. Vol. 64. Springer Healthcare Ltd, London.
  34. Noller DT (2016) Distinguishing Disruptive Mood Dysregulation Disorder from Pediatric Bipolar Disorder. *J. of the American Academy of Physicians Assistants*, **29**(6), 25–28 p.
  35. Torresa A, Martinsb A, Santosc T, Pereirad AT (2016) Personality Traits on Persistent Depressive Disorder . *Future Academy*, 397-410 p.
  36. Hantsoo L, Epperson CN (2015) Premenstrual Dysphoric Disorder: Epidemiology and Treatment. *Curr. Psychiatry Rep.*, 17:87.
  37. Costa AR (2011) *Sintomatologia Depressiva Em Crianças Numa Unidade de Saúde Do Norte*. Dissertação de mestrado em psicologia. Universidade Católica Portuguesa.
  38. Netfarma, portal dos profissionais do sector farmacêutico (2015) INE: Um Quarto Da População Portuguesa Tem Depressão. <http://www.netfarma.pt/noticia/ine-depressao-portugueses-mulheres-idosos> [Acedido em: 26.06.2017]
  39. Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental (2016) *Informemente - Guia Essencial Para Jornalistas Sobre Saúde Mental*.
  40. DGS Direção Geral de Saúde (2017) *Plano Nacional de Prevenção Do Suicídio 2013/2017*.
  41. Smith M, Segal R, Segal J (2017) Depression Symptoms and Warning Signs. <https://www.helpguide.org/articles/depression/depression-symptoms-and-warning-signs.htm> [Acedida em: 5.07.2017]
  42. Bentley SM, Pagalilauan GL, Simpson SA (2014) Major Depression. *Medical Clinics of North America*, **98**(5), 981–1005p.
  43. Dean J, Keshavan M (2017) The Neurobiology of Depression: An Integrated View. *Asian Journal of Psychiatry*, **27**, 101–111 p.
  44. Lima-Ojeda JM, Rupprecht R, Baghai TC (2017) Neurobiology of Depression: A

- Neurodevelopmental Approach. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 01:19.
45. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J (2007) Neurobiology of Depression: An Integrated View of Key Findings. *International J. of Clinical Practice*, **61**(12), 2030–2040 p.
  46. Yang L, Zhao Y, Wang Y, Liu L, Li XZB, Cui R (2015) The Effects of Psychological Stress on Depression. *Current Neuropharmacology*, **13**(4), 494–504 p.
  47. MacQueen G, Frodl T (2011) The Hippocampus in Major Depression: Evidence for the Convergence of the Bench and Bedside in Psychiatric Research? *Molecular Psychiatry*, **16**(3), 252–264 p.
  48. Salehinejad MA, Ghanavai E, Rostami R, Nejati V (2017) Cognitive Control Dysfunction in Emotion Dysregulation and Psychopathology of Major Depression (MD): Evidence from Transcranial Brain Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC). *J. of Affective Disorders*, **210**, 241–248 p.
  49. Liu W, Leng YS, Zou XH, Cheng ZQ, Yang W, Li BJ (2017) Affective Processing in Non-Invasive Brain Stimulation Over Prefrontal Cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, **11**:439.
  50. Yang Y, Wang J-Z (2017) From Structure to Behavior in Basolateral Amygdala-Hippocampus Circuits. *Frontiers in Neural Circuits*, **11**:86.
  51. Persson J, Stening E, Nordin K, Söderlund H (2017) Predicting Episodic and Spatial Memory Performance from Hippocampal Resting-State Functional Connectivity: Evidence for an Anterior-Posterior Division of Function. *Hippocampus*, **28**, 53–66 p.
  52. Zhao X, Cao F, Liu Q, Li X, Xu G, Liu G, Zhang Y, Yang X, Yi S, Xu F, Fan K, Ma J (2017) Behavioral, Inflammatory and Neurochemical Disturbances in LPS and UCMS-Induced Mouse Models of Depression. *Behavioural Brain Research*.
  53. Barry TJ, Murray L, Fearon P, Moutsiana C, Johnstone T, Halligan SL (2017) Amygdala Volume and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Reactivity to Social Stress. *Psychoneuroendocrinology*, **85**, 96–99 p.
  54. Peterson D (2017) Looping Circuits: Amygdalar Function and Interaction with Other Brain Regions. In *The Amygdala - Where Emotions Shape Perception, Learning and Memories*. Ferry B (Ed.).
  55. Zhao K, Liu H, Yan R, Hua L, Chen Y, Shi J, Lu Q, Yao Z (2017) Cortical Thickness and Subcortical Structure Volume Abnormalities in Patients with Major Depression with and without Anxious Symptoms. *Brain and Behavior*, **7**(8).
  56. Wohleb ES, Franklin T, Iwata M, Duman RS (2016) Integrating Neuroimmune Systems in the Neurobiology of Depression. *Nature Reviews Neuroscience*, **17**(8), 497–511 p.
  57. Booij S (2016) *Dynamics of the Human Stress System in Depression*.
  58. Ferrari F, Villa RF (2017) The Neurobiology of Depression: An Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Molecular*

- Neurobiology*, **54**(7), 4847–4865 p.
59. Desmet SJ, Bosscher KD (2017) Glucocorticoid Receptors: Finding the Middle Ground. *The J. of Clinical Investigation*, **127**(4), 1136–1145 p.
  60. Bao AM, Ruhé HG, Gao SF, Swaab DF (2012) Neurotransmitters and Neuropeptides in Depression. In *Handbook of Clinical Neurology*. Schlaepfer TE, Nemeroff CB (Eds.), Vol. 106, 107-136 p., Elsevier, NY.
  61. Currier MB, Nemeroff CB. *Inflammation and Mood Disorders : Proinflammatory Cytokines and the Pathogenesis of Depression*. *Inflammation*. 2010;(June 2015):212–20.
  62. Kumar P, Harmer CJ, Dourish CT. *Neuroimaging Approaches to the Understanding of Depression and the Identification of Novel Antidepressants*. *Translational Neuroimaging*. 2013. 343-411 p.
  63. Cunha MP (2013) *Efeito Antidepressivo E Neuroprotetor Da Creatinina*. Dissertação de doutoramento de pós-graduação em neurociências. Universidade federal de Santa Catarina, Florianópolis.
  64. Manhattan Psychology Group, PC (2018) Comprehensive Holistic Approaches to Mental Health & Wellness. <https://manhattanpsychologygroup.com/holistic-mental-health-wellness> [Acedido em: 15.09.2018]
  65. Hasler G (2010) Pathophysiology of Depression: Do We Have Any Solid Evidence of Interest To Clinicians? *World Psychiatry*, **9**(3), 155–161 p.
  66. Liu B, Liu J, Wang M, Zhang Y, Li L (2017) From Serotonin to Neuroplasticity: Evolvement of Theories for Major Depressive Disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **11**:305.
  67. Rito TF (2011) *A Estimulação Cerebral Profunda No Tratamento Da Depressão Grave Refractária*. Dissertação de mestrado integrado em medicina. Universidade do Porto.
  68. Mental Health America (2013) Mood Disorders. <http://www.mentalhealthamerica.net/conditions/mood-disorders> [Acedido em: 13.10.2017].
  69. Roy A, Roy RN (2017) Stress and Major Depression: Neuroendocrine and Biopsychosocial Mechanisms. In *Stress: Neuroendocrinology and Neurobiology*. Finc G (Ed.), Vol. 2, 173-184 p., Elsevier Inc., NY.
  70. Jeon SW, Amidfar M, Kim Y-K (2017) Bio-Psycho-Social Risk Factors for Depression. In *Major Depressive Disorder*. Kim YK (Ed.), Nova Science Publishers, Inc., NY.
  71. Kim SE, Kim HN, Cho J, Kwon MJ, Chang Y, Ryu S, Shin H, Kim HL (2016) Direct and Indirect Effects of Five Factor Personality and Gender on Depressive Symptoms Mediated by Perceived Stress. *PLoS One*, **11**(4):e0154140.
  72. Díaz-Anzaldúa A, Velázquez-Pérez J, Vázquez AN, Berlanga C (2013) Endophenotypes and Biomarkers: An Approach to Molecular Genetic Studies of Mental Disorders. *Salud Mental*, **36**(3), 161–168 p.

73. Reus VI (2017) Mood Disorders. *Encyclopedia of Life Sciences*, **3**, 103–116 p.
74. Karyotaki E, Smit Y, Holdt Henningsen K, Huibers MJH, Robays J, De Beurs D, Cuijpers P (2016) Combining Pharmacotherapy and Psychotherapy or Monotherapy for Major Depression? A Meta-Analysis on the Long-Term Effects. *J. of Affective Disorders*, **194**, 144–152 p.
75. Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD, Andersson G (2009) Adding Psychotherapy to Pharmacotherapy in the Treatment of Depressive Disorders in Adults: A Meta-Analysis. *The J. of Clinical Psychiatry*, **70**(9), 1219–1229 p.
76. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ (2013) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the Acute and Continuation Treatment of Unipolar Depressive Disorders. *The World J. of Biological Psychiatry*, **14**(5), 334–385 p.
77. Bauer M, Severus E, Köhler S, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ (2015) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder-Update 2015. *The World J. of Biological Psychiatry*, **16**(2):76–95.
78. Farah WH, Alsawas M, Mainou M, Alahdab F, Farah MH, Ahmed AT, Mohamed EA, Almasri J, Gionfriddo MR, Castaneda-Guarderas A, Mohammed K, Wang Z, Asi N, Sawchuk CN, Williams MD, Prokop LJ, Murad MH, LeBlanc A (2016) Non-Pharmacological Treatment of Depression: A Systematic Review and Evidence Map. *Evidence Based Medicine*, **21**(6), 214–221.
79. Shinohara K, Honyashiki M, Imai H, Hunot V, Davies P, Churchill R (2013) Behavioural Therapies versus Other Psychological Therapies for Depression. *The Cochrane Library*, (10).
80. Gartlehner G, Wagner G, Matyas N, Titscher V, Greimel J, Lux L, Gaynes BN, Viswanathan M, Patel S, Lohr KN (2017) Pharmacological and Non-Pharmacological Treatments for Major Depressive Disorder: Review of Systematic Reviews. *BMJ Open*, **7**:e014912.
81. Cuijpers P, Andersson G, Donker T, Van Straten A (2011) Psychological Treatment of Depression: Results of a Series of Meta-Analyses. *Nord J. Psychiatry*, **65**(6), 354–364 p.
82. Simon C, Cole-King A (2011) Non-Pharmacological Treatments for Depression in Primary Care: An Overview. *InnovAiT*, **4**(5), 265–271 p.
83. Parekh R (2016) American Psychiatric Association. <https://www.psychiatry.org/patients-families/psychotherapy> [Acedido em: 4.11.2018].
84. Ekers D, Webster L (2013) An Overview of the Effectiveness of Psychological Therapy for Depression and Stepped Care Service Delivery Models. *J. of Research in Nursing*, **18**(2), 171–184 p.
85. Cuijpers P, Gentili C (2017) Psychological Treatments Are as Effective as Pharmacotherapies in the Treatment of Adult Depression: A Summary from

- Randomized Clinical Trials and Neuroscience Evidence. *Research in Psychotherapy: Psychopathology, Process and Outcome*, **20**(2), 147–152 p.
86. Cuijpers P, Driessen E, Hollon SD, van Oppen P, Barth J, Andersson G (2012) The Efficacy of Non-Directive Supportive Therapy for Adult Depression: A Meta-Analysis. *Clinical Psychology Rev.*, **32**(4), 280–291 p.
  87. Churchill R, Moore T (2012) Cognitive Behavioural Therapies versus Other Psychological Therapies for Depression. *Cochrane Library*, **32**(4), 280-291 p.
  88. Barth J, Munder T, Gerger H, Nüesch E, Trelle S, Znoj H, Juni P, Cuijpers P (2013) Comparative Efficacy of Seven Psychotherapeutic Interventions for Patients with Depression: A Network Meta-Analysis. *PLoS Medicine*, **10**(5): e1001454.
  89. Kaiser RH, Hubley S, Dimidjian S (2016) Behavioural Activation Theory. *In Treating Depression: MCT, CBT and Third Wave Therapies*. Wells A, Fisher PL (Ed.), p. 222–241, JohnWiley & Sons, Ltd, NJ.
  90. Delaloye S, Holtzheimer PE (2014) Deep Brain Stimulation in the Treatment of Depression. *Dialogues Clinical Neurosciences*, **16**, 83–91 p.
  91. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, Hurlemann R, Coenen VA (2014) Deep Brain Stimulation of the Human Reward System for Major Depression - Rationale, Outcomes and Outlook. *Neuropsychopharmacology*, **39**(6), 1303–1314 p.
  92. Furlanetti LL (2016) *Deep Brain Stimulation in Animal Models of Depression : A Platform for Investigating Underlying Mechanisms of the Disease*. São Paulo, Brasil.
  93. Kropotov J (2016) Electroconvulsive Therapy. *In Functional Neuromarkers for Psychiatry*, 267–271 p.
  94. Mills J, Elwood P (2017) Electroconvulsive Therapy. *InnovAiT*, 667–670 p.
  95. Greene RD, Wang S (2017) Neurologic Changes and Depression. *Psychiatric Clinics of North America*.
  96. Janicak PG, Sackett V, Kudrna K, Cutler B (2016) Advances in Transcranial Magnetic Stimulation for Managing Major Depressive Disorders. *Current Psychiatry*, **15**(6), 49–56 p.
  97. Romero-tapia Á, Gamboa-bernal GA (2018) ¿ Es Bioéticamente Adecuada La Aplicación de La Terapia Electroconvulsiva ? *Cuad Bioética*, **29**(95), 13–24 p.
  98. Zhang C, Denys D, Voon V, Sun B (2018) Reshaping the Deep Brain Stimulation Trial for Treatment-Resistant Depression. *Brain Stimulation*.
  99. Widge AS, Deckersbach T, Eskandar EN, Dougherty DD (2016) Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Psychiatric Illnesses: What Has Gone Wrong and What Should We Do Next? *Biological Psychiatry*, **79**(4).
  100. Zhou C, Zhang H, Qin Y, Tian T, Xu B, Chen J, Zhou X, Zeng L, Fang L, Qi X, Lian B, Wang H, Hu Z, Xie P (2017) A Systematic Review and Meta-Analysis of Deep Brain Stimulation in Treatment-Resistant Depression. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*.

101. Toshikazu Shinba, MD, Nobutoshi Kariya, MD, Saori Matsuda, BS, Hanae Matsuda, MS, Yusuke Obara B (2018) Increase of Frontal Cerebral Blood Volume during Transcranial Magnetic Stimulation in Depression Is Related to Treatment Effectiveness: A Pilot Study with Near-Infrared Spectroscopy. *Psychiatry Clin Neurosci*.
102. WHO World Health Organization (2017) Depression. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/> [Acedido em: 7.02.2018]
103. Caramona M, Esteves AP, Costa F, Pinheiro RL, Polónio J, Rodrigues A, Sepodes B, Teixeira AA, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W (2016) *Prontuário Terapêutico on-Line*, INFARMED, I.P. <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php> [Acedido em: 12.02.2018]
104. Caramona M, Esteves AP, Costa F, Pinheiro RL, Polónio J, Rodrigues A, Sepodes B, Teixeira AA, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W (2013) *Prontuário Terapêutico - 11*. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP, Lisboa.
105. Gupta D, Mahesh R (2018) Antidepressant Therapy for Depression: An Update. *In Understanding Depression: Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment*, Kim Y-K (Ed.), 325-249 p., Springer, Singapore.
106. Coryell W (2017) Transtornos Depressivos. *Manual MSD*.
107. Dreyfus N, Myers JK, Badescu VO, De Frutos O, De La Puente ML, Ding C, et al. (2013) Discovery of a Potent, Dual Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor. *ACS Medical Chemistry Letters*, **4**(6), 560–564 p.
108. Giraldi T (2017) The Safety of Antidepressants. *In Unhappiness, Sadness and "Depression."*, 153–163 p.
109. Taciak PP, Lysenko N, Mazurek AP (2018) Drugs Which Influence Serotonin Transporter and Serotonergic Receptors: Pharmacological and Clinical Properties in the Treatment of Depression. *Pharmacological Reports*, **70**(1), 37–46 p.
110. Pereira VS, Hiroaki-Sato VA (2018) A Brief History of Antidepressant Drug Development: From Tricyclics to beyond Ketamine. *Acta Neuropsychiatrica*.
111. Locher C, Koechlin H, Zion SR, Werner C, Pine DS, Kirsch I, Ronald C. Kessler, Kossowsky J (2017) Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Placebo for Common Psychiatric Disorders among Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry*, **74**(10), 1011–1020 p.
112. Lovatt P (2011) Serotonin – Norepinephrine Inhibitors : Pharmacological Profile. *Nurse Prescribing*, **9**(7), 350–352 p.
113. Direção-Geral da Saúde (2012) Normas DGS: Terapêutica Farmacológica Da Depressão Major E Da Sua Recorrência No Adulto. *Direção geral de Saúde*.
114. Opielak G (2015) IMAO: What We Know About. *Medicine Research Summaries*.
115. Matyi J, Tschanz JT, State U, State U (2017) Antidepressants. *In Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Kreutzer J et al. (Eds.), Springer International Publishing AG, Basel.

116. INFARMED, IP (2008) *Folheto Informativo-Maprotilina*.
117. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR (2018) Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults with Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Lancet*, **391**(10128), 1357-1366 p.
118. Song HR, Bahk WM, Woo YS, Jeong JH, Kwon YJ, Seo JS, Kim W, Kim MD, Shin YC, Lee SY, Min KJ (2015) Efficacy and Tolerability of Generic Mirtazapine (Mirtax) for Major Depressive Disorder: Multicenter, Open-Label, Uncontrolled, Prospective Study. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, **13**(2), 144–149 p.
119. Lopes R, Alves JC, Rego RG (2016) Trazodone Addition to Paroxetine and Mirtazapine in a Patient with Treatment-Resistant Depression: The Pros and Cons of Combining Three Antidepressants. *Case Reports in Medicine*.
120. Davis JL, Schirmer J, Medlin E (2018) Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of Trazodone and Its Active Metabolite M-Chlorophenylpiperazine in the Horse. *J. of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*.
121. Norte JB (2015) *Estudo Da Toxicidade Da Trazodona E Do Hipericão Em Células Hepáticas E Intestinais*. Dissertação de mestrado integrado de ciências farmacêuticas. Universidade da Beira Interior.
122. Yi X, Ni S, Ghadami MR, Meng H, Chen M, Kuang L, Zhang YQ, Zhang L, Zhou XY (2018) Trazodone for the Treatment of Insomnia: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Sleep Medicine*, 10.1016/j.sleep.2018.01.010
123. Kennedy SH, Grouin JM, Cadour S, Robert V, Picarel-Blanchot F (2018) Relative Short-Term Efficacy and Acceptability of Agomelatine versus Vortioxetine in Adult Patients Suffering from Major Depressive Disorder. *Hum Psychopharmacol*, **33**(1).
124. Siwek M (2017) *The Use of Vortioxetine for the Treatment of Depressive Disorders*.
125. Valdés-Tovar M, Estrada-Reyes R, Solís-Chagoyán H, Argueta J, Dorantes-Barrón AM, Quero-Chávez D, Cruz-Garduño R, Cercós MG, Trueta C, Oikawa-Sala J, Dubocovich ML, Benítez-King G (2018) Circadian Modulation of Neuroplasticity By Melatonin: A Target in the Treatment of Depression. *British Journal of Pharmacology*, 10.1111/bph.14197.
126. Alghamdi BS (2018) The Neuroprotective Role of Melatonin in Neurological Disorders. *J. Neurosci Res*.
127. Pae C-U (2014) Agomelatine: A New Option for Treatment of Depression? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **15**(4), 443–447 p.
128. Aladeen T, Westphal E, Lee Y, Rong C, Rainka M, Capote H, McIntyre RS (2018) The Use of Brexpiprazole amongst Individuals with Insufficient Outcomes with Aripiprazole or Bupropion: A Case Series. *Perspectives in Psychiatry Care*.

129. Huecker MR, Saadabadi A (2017) Bupropion. *StatPearls*.
130. Bailey SJ, Almatroudi A, Kouris A (2017) Tianeptine: An Atypical Antidepressant with Multimodal Pharmacology. *Current Psychopharmacology*, **6**(2), 94–110 p.
131. Woo YS, Bahk WM, Jeong JH, Lee SH, Sung HM, Pae CU, (2013) Tianeptine Combination for Partial or Non-Response to Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitor Monotherapy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, **67**(4), 219–227 p.
132. INFARMED, IP (2013) *Folheto Informativo-Tianeptina*.
133. Fabbri C, Serretti A (2018) Highlights on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Depression. In *Understanding depression*. Kim YK (Ed.), 3–16 p., Springer Nature Singapore Pte Ltd.
134. Ghodke-Puranik YA, Lamba JK (2017) Pharmacogenomics. In *Innovative Approaches in Drug Discovery*. 195–234 p., Elsevier Inc., NY.
135. Heale BSE, Khalifa A, Stone BL, Nelson S, Del Fiol G (2017) Physicians' Pharmacogenomics Information Needs and Seeking Behavior: A Study with Case Vignettes. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, **17**:13.
136. Ismail S, Essawi M (2012) Genetic Polymorphism Studies in Humans. *Middle East Journal of Medical Genetics*, **1**(2), 57–63 p.
137. Albert PR (2011) What Is a Functional Genetic Polymorphism? Defining Classes of Functionality. *J. of Psychiatry and Neuroscience*, **36**(6), 363–365 p.
138. Spina E, de Leon J (2015) Clinical Applications of CYP Genotyping in Psychiatry. *J. of Neural Transmission*, **122**(1), 5–28 p.
139. Among DN (2018) Depression and Pharmacogenetics. *Archives of Psychiatric Nursing journal*, **32**(1), 71–74 p.
140. Abdullah E, Idris A, Saparon A (2017) Effect of Polymorphisms on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Sertraline in Healthy Volunteers. *ARPJ Journal of Engineering and Applied Sciences*, **12**(10), 3218–3221 p.
141. McMahon FJ, Insel TR (2012) Pharmacogenomics and Personalized Medicine in Neuropsychiatry. *Neuron*, **74**(5), 773–776 p.
142. Hicks JK, Mcleod HL (2017) Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. In *Genomic and Precision Medicine*. 89–108 p., Elsevier Inc., NY.
143. Palmer RHC, Beevers CG, McGeary JE, Brick LA, Knopik VS (2017) A Preliminary Study of Genetic Variation in the Dopaminergic and Serotonergic Systems and Genome-Wide Additive Genetic Effects on Depression Severity and Treatment Response. *Clinical Psychological Science*, **5**(1), 158–165 p.
144. Donev R, Alawam K (2015) Alterations in Gene Expression in Depression: Prospects for Personalize Patient Treatment. In *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. Vol. 101, 97-124 p., Elsevier Inc., NY.
145. National Institutes of Health (2018) Help Me Understand Genetics: Gene Families. <https://ghr.nlm.nih.gov/> [Acedido em: 07.05.2018]

146. Guengerich FP (2017) Cytochrome P450 Enzymes. *In Comprehensive Toxicology: Third Edition*. Vols. 10–15, 54-86 p., Elsevier Inc., NY.
147. Zanger UM, Schwab M (2013) Cytochrome P450 Enzymes in Drug Metabolism: Regulation of Gene Expression, Enzyme Activities, and Impact of Genetic Variation. *Pharmacology and Therapeutics*, **138**(1), 103–141 p.
148. Ota T, Kamada Y, Hayashida M, Iwao-Koizumi K, Murata S, Kinoshita K (2015) Combination Analysis in Genetic Polymorphisms of Drug-Metabolizing Enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 in the Japanese Population. *International J. of Medical Sciences*, **12**(1), 78–82 p.
149. Genetics Home Reference (2018) National Institutes of Health. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene> [Acedido em: 11.06.2018]
150. Goh LL, Lim CW, Sim WC, Toh LX, Leong KP (2017) Analysis of Genetic Variation in CYP450 Genes for Clinical Implementation. *PLoS One*, **12**(1).
151. Gaedigk A (2013) Complexities of CYP2D6 Gene Analysis and Interpretation. *International Review of Psychiatry*, **25**(5), 534–553 p.
152. Mrazek D (2010) *Psychiatric Pharmacogenomics*. Oxford University Press, Inc.
153. Yang Y, Botton MR, Scott ER, Scott SA (2017) Sequencing the CYP2D6 gene: from variant allele discovery to clinical pharmacogenetic testing CYP2D6. *Pharmacogenomics*, 10.2217/pgs-2017-0033.
154. Mrazek DA (2010) Psychiatric Pharmacogenomic Testing in Clinical Practice. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **12**(1), 69–76 p.
155. Nassan M, Nicholson WT, Elliott MA, Rohrer Vitek CR, Black JL, Frye MA (2016) Pharmacokinetic Pharmacogenetic Prescribing Guidelines for Antidepressants: A Template for Psychiatric Precision Medicine. *Mayo Clinic Proceedings*, **91**(7), 897–907 p.
156. Hicks J, Bishop J, Sangkuhl K, Muller D, Ji Y, Leckband S, (2015) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **98**(2), 127–134 p.
157. National Institutes of Health (2018) Genetic Home Reference . <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CYP2D6#location> [Acedido em: 23.06.2018]
158. Walden LM, Brandl EJ, Tiwari AK, Cheema S, Freeman N, Braganza N, Kennedy JL, Müller DJ (2018) Genetic Testing for CYP2D6 and CYP2C19 Suggests Improved Outcome for Antidepressant and Antipsychotic Medication. *Psychiatry Research*.
159. Srinivasan V (2016) *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy*. Springer India.
160. Jukić MM, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M (2018) Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2,087 Patients. *American J. of Psychiatry*, **175**(5), 463–470 p.

161. Tornio A, Backman JT (2018) Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *In Advances in Pharmacology*. Vol. 83, 3-32 p. Elsevier Inc., NY.
162. Lloret-Linares C, Daali Y, Chevret S, Nieto I, Molière F, Courtet P, Galtier F, Richieri RM, Morange S, Llorca PM, El-Hage W, Desmidt T, Haesebaert F, Vignaud P, Holtzmann J, Cracowski JL, Leboyer M, Yroni A, Calvas F, Yon L, Le Corvoisier P, Doumy O, Heron K, Montange D, Davani S, Déglon J, Besson M, Desmeules J, Haffen E, Bellivier F (2017) Exploring Venlafaxine Pharmacokinetic Variability with a Phenotyping Approach, a Multicentric French-Swiss Study (MARVEL Study). *BMC Pharmacology and Toxicology*, **18**(1), 1–12 p.
163. Torrellas C, Carril JC, Cacabelos R (2017) Optimization of Antidepressant Use with Pharmacogenetic Strategies. *Current Genomics*, **18**(5), 442–449 p.
164. Ahmed AT, Weinshilboum R, Frye MA (2018) Benefits of and Barriers to Pharmacogenomics-Guided Treatment for Major Depressive Disorder. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1–3 p.
165. Lv J, Hu L, Zhuo W, Zhang C, Zhou H, Fan L (2016) Effects of the Selected Cytochrome P450 Oxidoreductase Genetic Polymorphisms on Cytochrome P450 2B6 Activity as Measured by Bupropion Hydroxylation. *Pharmacogenetics Genomics*, **26**(2), 80–87 p.
166. El-Mallakh RS, Roberts RJ, El-Mallakh PL, Findlay LJ, Reynolds KK (2016) Pharmacogenomics in Psychiatric Practice. *Clinics in Laboratory Medicine*, **36**(3), 507–523 p.
167. Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C (2015) Emerging Mechanisms and Treatments for Depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochemical Pharmacology*, **95**(2), 81–97 p.
168. Aggarwal S, Mortensen OV (2017) Overview of Monoamine Transporters. *Current Protocols in Pharmacology*, **79**, 12.16.1-12.16.17 p.
169. Busch Y, Menke A (2018) Blood - Based Biomarkers Predicting Response to Antidepressants. *J. of Journal of Neural Transmission*, 1–17 p.
170. Andre K, Kampman O, Illi A, Viikki M, Setälä-Soikkeli E, Mononen N, Letimäki T, Haraldsson S, Koivisto PA, Leinonen E (2015) SERT and NET Polymorphisms, Temperament and Antidepressant Response. *Nord J. of Psychiatry*, 10.3109/08039488.2015.1012554.
171. Silvestre Ferreira MMS (2017) *Análise de Um Polimorfismo No Gene Transportador Da Serotonina ( 5-HTTLPR ) Em Indivíduos Da Zona Do Alentejo E a Sua Relação Com O Comportamento Suicida*. Dissertação de mestrado em medicina legal. Universidade do Porto.
172. Nonen S, Kato M, Takekita Y, Wakeno M, Sakai S, Serretti A, (2016) Polymorphism of rs3813034 in Serotonin Transporter Gene SLC6A4 Is Associated with the Selective Serotonin and Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor Response in Depressive Disorder Sequencing Analysis of SLC6A4. *J. of Clinical Psychopharmacology*, **36**(1), 27–31 p.
173. Ehmke CJ, Nemeroff CB (2017) *Paroxetine*. *In The American Psychiatric*

- Association Publishing Textbook of Psychopharmacology*. Schatzberg AF, Nemeroff CB (Eds.), 385-418 p., American Psychiatric Publishing Inc., VA.
174. Genesight (2017) Get to Know a Gene: SLC6A4. <https://genesight.com/get-to-know-a-gene-slc6a4/> [Acedido em: 02.08.2018]
  175. Cao SX, Li HF, Zhao XF, Pang JY, Liu Q, Xie GR (2017) Association between T-182C, G1287A Polymorphism in NET Gene and Suicidality in Major Depressive Disorder in Chinese Patients. *International J. of Psychiatry in Clinical Practice*, 1–6 p.
  176. Phillips JL, Batten LA, Tremblay P, Aldosary F, Du L, Blier P (2015) Impact of Monoamine-Related Gene Polymorphisms on Hippocampal Volume in Treatment-Resistant Depression. *Acta Neuropsychiatrica*, **27**(6), 353–361 p.
  177. Marshe VS, Maciukiewicz M, Rej S, Tiwari AK, Sibille E, Blumberger DM, Karp JF, Lenze EJ, Reynolds III CF, Kennedy JL, Mulsant BH, Müller DJ (2017) Norepinephrine Transporter Gene Variants and Remission from Depression with Venlafaxine Treatment in Older Adults. *American J. of Psychiatry*, **174**(5), 468–475 p.
  178. Zhang J, Mandel H, Hamner M, Wang Z (2016) Translational Brain Rhythmicity Norepinephrine Transporter Gene (SLC6A2) Polymorphisms and Promoter Methylation in Peripheral Blood of Veterans with Posttraumatic Stress Disorder. *Transl Brain Rhythmicity*, **1**(2), 41–48 p.
  179. Hellwig S, Frings L, Masuch A, Vach W, Domschke K, Normann C, Meyer PT (2018) Antidepressant Treatment Effects on Dopamine Transporter Availability in Patients with Major Depression: A Prospective 123I-FP-CIT SPECT Imaging Genetic Study. *J. of Neural Transmission*.
  180. Amidfar M, Colic L, Walter M, Kim YK (2018) Complex Role of the Serotonin Receptors in Depression: Implications for Treatment. In *Understanding Depression*. Kim YK (Ed.), 83-95 p., Springer Nature Singapore Pte Ltd, Singapore.
  181. Nautiyal KM, Hen R (2017) Serotonin Receptors in Depression: From A to B. *F1000Research*, **6**:123.
  182. Waller DG, Sampson AP, Renwick AG, Hillier K (2014) Neurotransmission and the Peripheral Autonomic Nervous System. In *Medical pharmacology and Therapeutics*. 73-90 p.
  183. Kautzky A, James GM, Philippe C, Baldinger-Melich P, Kraus C, Kranz GS, Vanicek T, Gryglewski G, Wadsak W, Mitterhauser M, Rujescu D, Kasper S, Lanzenberger R (2017) The Influence of the rs6295 Gene Polymorphism on Serotonin-1A Receptor Distribution Investigated with PET in Patients with Major Depression Applying Machine Learning. *Translational psychiatry*, **7**(6):e1150.
  184. Scutt G, Overall A, Scott R, Patel B, Hachoumi L, Yeoman M, Wright J (2018) Does the 5-HT<sub>1A</sub> rs6295 Polymorphism Influence the Safety and Efficacy of Citalopram Therapy in the Oldest Old? *Therapeutic Advances in Drug Safety*, **9**(7), 355–366 p.

185. Chang HS, Lee HY, Cha JH, Won ES, Ham BJ, Kim B, Lee MS (2014) Interaction of 5-HTT and HTR1A Gene Polymorphisms in Treatment Responses to Mirtazapine in Patients with Major Depressive Disorder. *J. of Clinical Psychopharmacology*, **34**(4), 446–454 p.
186. Corponi F, Fabbri C, Serretti A (2018) Pharmacogenetics in Psychiatry. *In Advances in Pharmacology*. Vol. 83, 297-331 p., Elsevier Inc., NY.
187. Kitzlerová E, Fišar Z, Lelková P, Jiráček R, Zvěřová M, Hroudová J, Manukyan A, Martásek P, Raboch J (2018) Interactions among Polymorphisms of Susceptibility Loci for Alzheimer's Disease or Depressive Disorder. *Medical Science Monitor*, **24**, 2599–2619 p.
188. Gassó P, Rodríguez N, Monteagudo A, Boloc D, Lafuente A, Arnaiz JA, Mas S, Blázquez A, Plana MT, Lázaro L (2017) Epigenetic and Genetic Variants in the HTR1B Gene and Clinical Improvement in Children and Adolescents Treated with Fluoxetine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **75**, 28–34 p.
189. Fabbri C, Serretti A (2016) Pharmacogenetics of the Efficacy and Side Effects of Antidepressant Drugs. *In Genetic Influences on Response to Drug Treatment for Major Psychiatric Disorders*. Rybakowski JK, Serretti A (Eds.), 293–326 p., Springer International Publishing Switzerland.
190. Morav L, Csatlósová K, Barbora Ď (2018) Role of Serotonin-2A Receptors in Pathophysiology and Treatment of Depression. *In 5-HT<sub>2A</sub> Receptors in the Central Nervous System*. Guiard BP, Di Giovanni G (Eds.), Springer International Publishing AG.
191. Lin JY, Jiang MY, Kan ZM, Chu Y (2014) Influence of 5-HT<sub>2A</sub> Genetic Polymorphisms on the Efficacy of Antidepressants in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis. *J. of Affective Disorders*, **168**, 430–438 p.
192. Mayo Clinic (2018) Serotonin Receptor Genotype (HTR2A and HTR2C). <https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/97398> [Acedido 12.08.2018]
193. NCBI (2018) HTR2C 5-Hydroxytryptamine Receptor 2C [ Homo Sapiens (Human) ]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3358> [Acedido em 12.08.2018]
194. Paes LA, Torre OH Della, Henriques TB, de Mello MP, Celeri EHRV, Dalgallarrondo P, Guerra-Júnior G, Santos-Júnior A dos (2018) Association between Serotonin 2C Receptor Gene (HTR2C) Polymorphisms and Psychopathological Symptoms in Children and Adolescents. *Brazilian J. of Medical and Biological Research*, **51**(8), 6–11 p.
195. Toshchakova VA, Bakhtiari Y, Kulikov A V., Gusev SI, Trofimova M V., Fedorenko OY, Mikhaličskaya EV, Popova NK, Bokhan NA (2018) Association of Polymorphisms of Serotonin Transporter (5HTTLPR) and 5-HT<sub>2C</sub> Receptor Genes with Criminal Behavior in Russian Criminal Offenders. *Neuropsychobiology*, **75**(4), 200–210 p.

196. Ma G, Huang X, Bi Y, Ren D, Xu F, Sun Q, Zhang R, Hu J, Niu W, Guo Z, Yuan R, Yuan F, Wu X, Cao Y, Fengping Y, Lu W, Weidong L, Tao Y, Lin H, Jie L, Guang H, Xingwang L (2018) Association Study between ABCB1, ABCB6 and ABCG1 Polymorphisms and Major Depressive Disorder in the Chinese Han Population. *Psychiatry Research*.
197. Breitenstein B, Scheuer S, Brückl TM, Meyer J, Ising M, Uhr M, Holsboer F (2016) Association of ABCB1 Gene Variants, Plasma Antidepressant Concentration, and Treatment Response: Results from a Randomized Clinical Study. *J. of Psychiatric Research*, **73**, 86–95 p.
198. Shirata T, Suzuki A, Matsumoto Y, Takahashi N, Noto K, Goto K, Koichi O (2018) Relation of High Neuroticism with Increased Methylation of the BDNF Gene. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **14**, 1787–1793 p.
199. Monteiro BC, Monteiro S, Candida M, Adler N, Paes F, Rocha N, Nardi AE, Murillo-Rodriguez E, Machado S (2017) Relationship Between Brain-Derived Neurotrophic Factor (Bdnf) and Sleep on Depression: A Critical Review. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, **13**(1), 213–219 p.
200. Marathe S V, D'almeida PL, Virmani G, Bathini P, Alberi L (2018) Effects of Monoamines and Antidepressants on Astrocyte Physiology: Implications for Monoamine Hypothesis of Depression. *J. of Experimental Neuroscience*, **12**:117906951878914.
201. Castro-Catala M de, Peña E, Kwapil TR, Papiol S, Sheinbaum T, Cristóbal-Narváez P, Ballesepí S, Barrantes-Vidal N, Rosa A (2017) Interaction between FKBP5 Gene and Childhood Trauma on Psychosis, Depression and Anxiety Symptoms in a Non-Clinical Sample. *Psychoneuroendocrinology*, **85**, 200–209 p.
202. Tozzi L, Farrell C, Booij L, Doolin K, Nemoda Z, Szyf M, Pomares FB, Chiarella J, O'Keane V, Frodl T (2018) Epigenetic Changes of FKBP5 as a Link Connecting Genetic and Environmental Risk Factors with Structural and Functional Brain Changes in Major Depression. *Neuropsychopharmacology*, **43**(5), 1138–1145 p.
203. Rao S, Yao Y, Ryan J, Li T, Wang D, Zheng C, Xu Y, Xu Q (2016) Common Variants in FKBP5 Gene and Major Depressive Disorder (MDD) Susceptibility: A Comprehensive Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **6**, 1–7 p.
204. García-González J, Tansey KE, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, Mors O, Placentino A, Rietschel M, Souery D, Žagar T, Czerski PM, Jerman B, Buttenschøn HN, Schulze TG, Zobel A, Farmer A, Aitchison KJ, Craig I, McGuffin P, Giupponi M, Perroud N, Bondolfi G, Evans D, O'Donovan M, Peters TJ, Wendland JR, Lewis G, Kapur S, Perlis R, Arolt V, Domschke K (2017) Pharmacogenetics of Antidepressant Response: A Polygenic Approach. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **75**, 128–134 p.
205. Furtado C (2013) Psicofármacos: Evolução Do Consumo Em Portugal Continental (2000 – 2012). *Gab Estud e Proj Infarmed, IP*, 1–21 p.
206. INFARMED, IP (2015) *Resumo Das Características Do Medicamento - Sertralina*.

207. Bora NY, Erguvan B, Hatice TO (2016) Influence of CYP2B6 and CYP2C19 Polymorphisms on Sertraline Metabolism in Major Depression Patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*.
208. Perez-Caballero L, Torres-Sanchez S, Bravo L, Mico JA, Berrocoso E (2014) Fluoxetine: A Case History of Its Discovery and Preclinical Development. *Expert Opinion on Drug Discovery*, **9**(5), 567–578 p.
209. INFARMED, IP (2016) *Resumo Características Do Medicamento - Fluoxetina*.
210. Gassó P, Rodríguez N, Mas S, Pagerols M, Blázquez A, Plana MT, Torra M, Lázaro L, Lafuente A (2014) Effect of CYP2D6, CYP2C9 and ABCB1 Genotypes on Fluoxetine Plasma Concentrations and Clinical Improvement in Children and Adolescent Patients. *Pharmacogenomics J.*, **14**(5), 457–462 p.
211. Dincheva I, Yang J, Li A, Marinic T, Freilingsdorf H, Huang C, Casey BJ, Hempstead B, Glatt CE, Lee FS, Bath KG, Jing D (2017) Effect of Early-Life Fluoxetine on Anxiety-like Behaviors in BDNF Val66Met Mice. *American Journal of Psychiatry*, **174**(12), 1203–1213 p.
212. INFARMED, IP (2017) *Resumo Das Características Do Medicamento - Escitalopram*.
213. K D, Saroj R, Vishwakarma D (2018) Meta-Analysis and Clinical Efficacy of Escitalopram in Depression. *International Journal of Research in Clinical Medicine and Pharmacy Practice*, **1**(1), 7-12 p.
214. Tsuchimine S, Ochi S, Tajiri M, Suzuki Y (2018) Effects of Cytochrome P450 (CYP) 2C19 Genotypes on Steady-State Plasma Concentrations of Escitalopram and Its Desmethyl Metabolite in Japanese Patients with Depression. *Therapeutic Drug Monitoring*, **40**(3), 356–361 p.
215. He Q, Yuan Z, Liu Y, Zhang J, Yan H, Shen L, Luo X, Zhang Y (2017) Correlation between Cytochrome P450 2C19 Genetic Polymorphism and Treatment Response to Escitalopram in Panic Disorder. *Pharmacogenetics and Genomics*, **27**(8), 279–284 p.
216. INFARMED, IP (2015) *Resumo Das Características Do Medicamento - Paroxetina*.
217. Chen R, Wang H, Shi J, Shen K, Hu P (2015) Cytochrome P450 2D6 Genotype Affects the Pharmacokinetics of Controlled-Release Paroxetine in Healthy Chinese Subjects: Comparison of Traditional Phenotype and Activity Score Systems. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **71**(7), 835–841 p.
218. Hicks J, Bishop J, Sangkuhl K, Muller D, Ji Y, Leckband S, (2015) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **98**(2), 127–134 p.
219. PHARMGKB (2015) Annotation of CPIC Guideline for Paroxetine and CYP2D6. <https://www.pharmgkb.org/guideline/PA166127636> [Acedido em: 18.08.2018]
220. Tomita T, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Tsuchimine S, Ishioka M, Kaneda A,

- Sugawara N, Kaneko S (2014) The Influence of 5-HTTLPR Genotype on the Association between the Plasma Concentration and Therapeutic Effect of Paroxetine in Patients with Major Depressive Disorder. *PLoS One*, **9**(5), 1–6 p.
221. Zuzana Vancova, Martina Cizmarikova, Jozef Dragasek, Silvia Zofcakova, Peter Kolarcik JM (2018) Does G2677T Polymorphism of the MDR1 Gene Make a Difference in the Therapeutic Response to Paroxetine in Depressed Patients in a Slovakian Population? *Med Sci Monit*, **24**.
  222. Petruczynik A, Blewski KWR, Ska MAGSY (2017) Analysis Determination of Venlafaxine, Vilazodone and Their Main Active Metabolites in Human Serum by HPLC-DAD and HPLC-MS. *Polish Farmaceutical Society*, **74**(3), 765–775 p.
  223. Bao S, Wen J, Lin Q, Li Y, Huang Y, Zhou H, Hu G (2018) Evaluation of the Effects of Apatinib on the Pharmacokinetics of Venlafaxine and O-Desmethylvenlafaxine in SD Male Rats by UPLC-MS/MS. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*.
  224. Hansen MR, Kuhlmann IB, Pottegård A, Per Damkier (2017) Therapeutic Drug Monitoring of Venlafaxine in an Everyday Clinical Setting: Analysis of Age, Sex and Dose Concentration Relationships. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, **121**(4), 298–302 p.
  225. Montané Jaime LK, Paul J, Lalla A, Legall G, Gaedigk A (2018) Impact of CYP2D6 on Venlafaxine Metabolism in Trinidadian Patients with Major Depressive Disorder. *Pharmacogenomics*, **19**(3), 197–212 p.
  226. INFARMED, IP (2016) *Resumo Características Do Medicamento - Venlafaxina*.
  227. Češková E, Šedová M, Kellnerová R, Starobová O (2018) Once-a-Day Trazodone in the Treatment of Depression in Routine Clinical Practice. *Pharmacology*, **102**, 206–212 p.
  228. Golden RN, Dawkins K, Nicholas L (2017) Trazodone and Nefazodone. In *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology*. Schatzberg AF, Nemeroff CB (Eds.), 455-477 p., American Psychiatric Publishing Inc., VA.
  229. INFARMED, IP (2014) *Resumo Das Características Do Medicamento - Trazodona*.
  230. INFARMED, IP (2017) *Resumo Das Características Do Medicamento - Trazodona (Comprimidos Liberação Prolongada)*.
  231. Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Derqui-Fernández N, Cabaleiro T, Román M, Ochoa D, Talegón M, Ovejero-Benito MC, Abad-Santos F (2017) Pharmacogenetics of Trazodone in Healthy Volunteers: Association with Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety. *Pharmacogenomics*, **18**(16), 1491–1502 p.
  232. Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Román M, Ochoa D, Jiang-Zheng C, Koller D, Mejía1 G, Zubiaur P, Wojnicz A, Abad-Santos F (2018) Effect of ABCB1 C3435T Polymorphism on Pharmacokinetics of Antipsychotics and Antidepressants. DOI:10.1111/bcpt.13031

233. Al-Majed A, Bakheit AH, Alharbi RM, Abdel Aziz HA (2018) Mirtazapine. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, **43**, 209–254 p.
234. Tsutsumi T, Sugawara H, Ito R, Asano M, Shimizu S, Ishigooka J, Nishimura K (2016) Identifying Predictive Clinical Characteristics of the Treatment Efficacy of Mirtazapine Monotherapy for Major Depressive Disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **12**, 2533–2538 p.
235. Vignali C, Groppi A, Brandolini F, Avato FM, Talarico A, Gaudio RM, Morini L (2017) Mirtazapine Fatal Poisoning. *Forensic Science International*, **276**.
236. Okubo M, Murayama N, Miura J, Chiba Y, Yamazaki H (2015) Effects of Cytochrome P450 2D6 and 3A5 Genotypes and Possible Coadministered Medicines on the Metabolic Clearance of Antidepressant Mirtazapine in Japanese Patients. *Biochemical Pharmacology*, **93**(1), 104–109 p.
237. INFARMED, IP (2015) *Resumo Das Características Do Medicamento - Mirtazapina*.
238. Kanherkar RR, Getachew B, Ben-sheerit J, Varma S, Heinbockel T, Tizabi Y, Csoka AB (2018) The Effect of Citalopram on Genome-Wide DNA Methylation of Human Cells. *International J. of Genomics*, **2018**.
239. Roseboom PH, Kalin NH (2017) Citalopram and Escitalopram. In *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology*. Schatzberg AF, Nemeroff CB (Eds.), 431-453 p., American Psychiatric Publishing Inc., VA.
240. INFARMED, IP (2014) *Resumo Das Características Do Medicamento - Citalopram*.
241. Uckun Z, Baskak B, Ozel-Kizil ET, Ozdemir H, Devrimci Ozguven H, Suzen HS (2015) The Impact of CYP2C19 Polymorphisms on Citalopram Metabolism in Patients with Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **40**(6), 672–679 p.
242. Ozbey G, Yucel B, Bodur NE, Taycan SE, Arslan T (2018) Serum N-Desmethylocitalopram Concentrations Are Associated with the Clinical Response to Citalopram of Patients with Major Depression. *Psychiatry Investig.*, **15**(3), 313–319 p.
243. Fabbri C, Tansey KE, Perlis RH, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, Mors O, Placentino A, Rietschel M, Souery D, Breen G, Curtis C, Lee SH, Newhouse S, Patel H, O'Donovan M, Lewis G, Jenkins G, Weinshilboum RM, Farmer A, Aitchison KJ, Craig I, McGuffin P, Schruers K, Biernacka JM, Uher R, Lewis CM (2018) Effect of Cytochrome CYP2C19 Metabolizing Activity on Antidepressant Response and Side Effects: Meta-Analysis of Data from Genome-Wide Association Studies. *European Neuropsychopharmacology*, **5**:43,1–10 p.
244. Rovera C, Mauri MC, Bertin E, Pace C Di, Paletta S, Reggiori A, (2016) Duloxetine in Elderly Major Depression Disorder: Effectiveness and Drug Plasma Level Evaluation. *Human psychopharmacology Clin. Exp.*
245. Norris S, Blier P (2017) Duloxetine, Milnacipran, and Levomilnacipran. In *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology*. Schatzberg AF, Nemeroff CB (Eds.), 529-547 p., American Psychiatric Publishing

- Inc., VA.
246. INFARMED, IP (2015) *Resumo Das Características Do Medicamento - Duloxetine*.
  247. Aboujaoude E, Koran LM (2017) Fluvoxamine. *In The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology*. Schatzberg AF, Nemeroff CB (Eds.), 419-429 p., American Psychiatric Publishing Inc., VA.
  248. Altamura AC, Caldiroli A, Buoli M (2015) Pharmacokinetic Evaluation of Fluvoxamine for the Treatment of Anxiety Disorders. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, **11**(5), 1–12 p.
  249. Sergeevich Zastrozhin M, Grishina EA, Petrovna Denisenko N, Yurievich Skryabin V, Mikhailovna Savchenko L, Bryun EA, Sychev DA (2018) Effects of CYP2D6 Genetic Polymorphisms on the Efficacy and Safety of Fluvoxamine in Patients with Depressive Disorder and Comorbid Alcohol Use Disorder. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, **11**, 113–119 p.
  250. INFARMED, IP (2015) *Resumo Das Características Do Medicamento-Fluvoxamina*
  251. Cohn I, Cohn RD, Ito S (2018) Professional Opportunity for Pharmacists to Integrate Pharmacogenomics in Medication Therapy. *Canadian Pharmacists Journal*, **151**(3), 167–169 p.
  252. Weitendorf F, Reynolds KK (2016) The Pharmacist's Perspective on Pharmacogenetics Implementation. *Clinics in Laboratory Medicine*, **36**(3), 543–556 p.
  253. Schwartz EJ, Issa AM (2017) The Role of Hospital Pharmacists in the Adoption and Use of Pharmacogenomics and Precision Medicine. *Personalized Medicine*, **14**(1), 27–35 p.
  254. Bessa L (2018) *A Prespetiva do Profissional de Farmácia Sobre a Farmacogenómica e a sua Implementação em Portugal*. Dissertação de mestrado em Aconselhamento e Informação em Farmácia. Escola Superior de Saúde Instituto Politécnico do Porto.
  255. Portal de Saúde (2009) *O Nosso Corpo - Volume X-Sistema Nervoso Vegetativo*, 1–12 p.
  256. Basanovic J, Notebaert L, Grafton B, Hirsch CR, Clarke PJF (2017) Attentional Control Predicts Change in Bias in Response to Attentional Bias Modification. *Behaviour Research and Therapy*, **99**, 47–56 p.
  257. NIH National Cancer Institute (2015) NCI Dictionary of Genetics Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/linkage-disequilibrium> [Acedido em: 25.07.2018]
  258. Ferreira RJDG (2017) *Reversing Multidrug Resistance (MDR) in Cancer Cells by Targeting P-Glycoprotein (P-Gp) : Insights into the Mechanism of MDR Reversal from in Silico P-Gp Modeling*. Dissertação de doutoramento em Farmácia. Universidade de Lisboa.

# ANEXOS

**ANEXO 1: Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR16).**

**STAR\*D QIDS-SR16**

**Choose the response to each item that best describes you for the past 7 days**

**1. Falling asleep (during the past 7 days ....)**

- 0 I never take longer than 30 minutes to fall asleep.
- 1 I take at least 30 minutes to fall asleep, less than half the time.
- 2 I take at least 30 minutes to fall asleep, more than half the time.
- 3 I take more than 60 minutes to fall asleep, more than half the time.

**2. Sleep during the night (during the past 7 days ...)**

- 0 I do not wake up at night.
- 1 I have a restless, light sleep with a few brief awakenings each night.
- 2 I wake up at least once a night, but I go back to sleep easily.
- 3 I awaken more than once a night and stay awake for 20 minutes or more, more than half the time.

**Choose the response to each item that best describes you for the past 7 days**

**3. Waking up too early (during the past 7 days)**

- 0 Most of the time, I awaken no more than 30 minutes before I need to get up.
- 1 More than half the time, I awaken more than 30 minutes before I need to get up.
- 2 I almost always awaken at least 1 hour or so before I need to, but I go back to sleep eventually.
- 3 I awaken at least 1 hour before I need to, and can not go back to sleep.

**4. Sleeping too much (during the past 7 days)**

- 0 I sleep no longer than 7–8 hours/night, without napping during the day.
- 1 I sleep no longer than 10 hours in a 24-hour period, including naps.
- 2 I sleep no longer than 12 hours in a 24-hour period, including naps.
- 3 I sleep longer than 12 hours in a 24-hour period, including naps.

**STAR® D QIDS-SR16 (continued)**

**5. Feeling sad (during the past 7 days)**

- 0 I do not feel sad.
- 1 I feel sad less than half the time.
- 2 I feel sad more than half the time.
- 3 I feel sad nearly all the time.

*Please complete either 6 or 7 (not both)*

**6. Decreased appetite (during the past 7 days)**

- 0 There is no change in my usual appetite.
- 1 I eat somewhat less often or lesser amounts of food than usual.
- 2 I eat much less than usual and only with personal effort.
- 3 I rarely eat within a 24-hour period, and only with extreme personal effort or when others persuade me to eat.

*OR*

**7. Increased appetite (during the past 7 days)**

- 0 There is no change from my usual appetite.
- 1 I feel a need to eat more frequently than usual.
- 2 I regularly eat more often and/or greater amounts of food than usual.
- 3 I feel driven to overeat both at mealtime and between meals.

*Please complete either 8 or 9 (not both)*

**8. Decreased weight (within the last 2 weeks)**

- 0 I have not had a change in my weight.
- 1 I feel as if I have had a slight weight loss.
- 2 I have lost 2 pounds or more.
- 3 I have lost 5 pounds or more.

OR

**9. Increased weight (within the last 2 weeks)**

- 0 I have not had a change in my weight.
- 1 I feel as if I have had a slight weight gain.
- 2 I have gained 2 pounds or more.
- 3 I have gained 5 pounds or more.

**10. Concentration in decision-making (during the past 7 days)**

- 0 There is no change in my usual capacity to concentrate or make decisions.
- 1 I occasionally feel indecisive or find that my attention wanders.
- 2 Most of the time, I struggle to focus my attention or to make decisions.
- 3 I cannot concentrate well enough to read or cannot make even minor decisions.

**11. View of myself (during the past 7 days )**

- 0 I see myself as equally worthwhile and deserving as other people.
- 1 I am more self-blaming than usual.
- 2 I largely believe that I cause problems for others.
- 3 I think almost constantly about major and minor defects in myself.

**12. Thoughts of death or suicide (during the past 7 days)**

- 0 I do not think of suicide or death.
- 1 I feel that life is empty or wonder if it is worth living.
- 2 I think of suicide or death several times a week for several minutes.
- 3 I think of suicide or death several times a day in some detail, or I have made specific plans for suicide or have actually tried to take my life.

**13. General Interest (during the past 7 days)**

- 0 There is no change from usual in how interested I am in other people or activities.
- 1 I notice that I am less interested in people or activities.
- 2 I find I have interest in only one or two of my formerly pursued activities.
- 3 I have virtually no interest in formerly pursued activities.

## STAR\*D QIDS-SR<sub>16</sub> continued

### 14. Energy level (during the past 7 days)

- 0 There is no change in my usual level of energy.
- 1 I get tired more easily than usual.
- 2 I have to make a big effort to start or finish my usual daily activities (eg, shopping, homework, cooking, or going to work).
- 3 I really cannot carry out most of my usual daily activities because I just don't have the energy.

### 15. Feeling slowed down (during the past 7 days)

- 0 I think, speak, and move at my usual rate of speed.
- 1 I find that my thinking is slowed down or my voice sounds dull or flat.
- 2 It takes me several seconds to respond to most questions and I am sure my thinking is slowed.
- 3 I am often unable to respond to questions without extreme effort.

### 16. Feeling restless (during the past 7 days)

- 0 I do not feel restless.
- 1 I am often fidgety, wringing my hands, or need to shift how I am sitting.
- 2 I have impulses to move about and am quite restless.
- 3 At times, I am unable to stay seated and need to pace around.

#### To score the QIDS-SR16

Enter the highest score on any one of the four sleep items (1–4 above):

Enter the highest score on item 5:

Enter the highest score on any one appetite/weight item (6–9):

Enter the highest score on item 10:

Enter the highest score on item 11:

Enter the highest score on item 12:

Enter the highest score on item 13:

Enter the highest score on item 14:

Enter the highest score on either of the two psychomotor items (15 and 16):

Total score (range: 0–27):

#### QIDS-SR16 scoring

6–10 = mild depression

11–15 = moderate depression

16–20 = severe depression

21 or more = very severe depression

**Figura 1-** Lista de perguntas clínicas que ajudam no diagnóstico da depressão, o chamado *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (QIDS-SR16) [Adaptado de Edward *et al.* <sup>(33)</sup>].