



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS POR PSICOFÁRMACOS

Trabalho submetido por
Rodrigo Dionísio Gonçalves Frederico
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2016



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS POR PSICOFÁRMACOS

Trabalho submetido por
Rodrigo Dionísio Gonçalves Frederico
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Veronique Harrington Sena

Novembro de 2016

Agradecimentos

Agradeço sobretudo ao meu orientador Prof. Doutora Véronique Harrington Sena, pela forma como transmitiu preocupação, disponibilidade, dedicação e sabedoria.

Um agradecimento muito especial a toda a minha família, em particular aos meus pais que através de muito esforço conseguiram suportar a carga financeira ao longo destes 5 anos como também pelo amor, carinho, apoio e confiança que em mim depositaram.

Aos meus irmãos, Gonçalo e Maria Leonor pela presença, auxílio e amizade.

Aos meus avós, que se orgulham hoje em dia da minha formação.

Também quero deixar, um grande abraço a todos os meus amigos, que foram incansáveis durante todo o meu percurso académico.

E por último mas não menos importante, a todos os colegas que conheci nos estágios, tanto na farmácia comunitária como no hospital, pela formação, tempo e paciência gastaram em mim.

A todos, o meu muito obrigado!

Resumo

O desenvolvimento de fármacos utilizados em psiquiatria, tais como os antipsicóticos ansiolíticos/hipnóticos, antidepressivos e estabilizadores de humor visam prevenir, tratar e controlar perturbações do foro psiquiátrico.

Devido ao aumento de patologias e desequilíbrios psicológicos, o consumo de psicofármacos nas últimas décadas, cresceu não só em Portugal como em toda a Europa. Em Portugal, foi o consumo de antidepressivos que teve o aumento mais significativo.

Na verdade, vários grupos de psicofármacos desencadeiam reacções adversas medicamentosas (RAM) que colocam por vezes a qualidade de vida dos doentes em risco. Estas surgem sobretudo através de estímulos ou bloqueios de receptores fisiológicos, interacções com outros fármacos, interferências em metabolismos específicos ou até por hipersensibilidade ao princípio activo do fármaco.

Os psicofármacos podem estar associados a várias alterações fisiológicas desde hematológicas, metabólicas, endócrinas, cardiovasculares, gastrointestinais, respiratórias e músculo-esqueléticas.

Esta revisão bibliográfica pretende relatar as diversas alterações consequentes do consumo de psicofármacos.

Palavras-Chave: Psicofármacos, Alterações fisiológicas, Efeitos adversos, Antipsicóticos

Abstract

The development of pharmaceuticals employed in psychiatry, such as antipsychotics, anxiolytics/hypnotics, antidepressants and mood stabilizers aim to prevent, treat and control psychiatric disturbances.

Due to an increase in pathologies and psychological distress, the consumption of pharmaceuticals on the latest decades has experienced an increase throughout Europe. In Portugal, the increase in antidepressant consumption was the most noticeable one.

Psychotropic drugs commonly provoke secondary effects that endanger the lives of patients. These often encompass stimulus or physiological receptor blockage, reactions with other medications, specific metabolism interferences or even hypersensitivity to the main psychotropic effect.

Psychotropics are also associated with various physiological alterations, namely hematological, metabolic, endocrine, cardiovascular, gastrointestinal, respiratory and musculoskeletal.

This bibliographic survey is focused on describing the known conditions related to the consumption of psychotropics.

Keywords: Psychotropic drugs, physiological changes, side effects, antipsychotics

Índice Geral

1. Introdução	13
2. Psicofármacos em geral.....	15
2.1. Consumo	15
2.2. Alterações fisiológicas	18
2.3. Interação Fármaco-Receptor	24
3. Antidepressivos	29
3.1. Antidepressivos Tríciclicos	29
3.2. Inibidores Selectivos da Recaptação de Serotonina (ISRS).....	30
3.3. Inibidores Selectivos de Recaptação de Serotonina e Norepinefrina (IRSN)	31
3.4. Inibidores da Monoamino-Oxidase (iMAO).....	32
3.5. Inibidores da Recaptura / Antagonista da 5HT-2 (IRAS)	33
3.6. Inibidor Selectivo da Recaptação da Norepinefrina (ISRN)	34
4. Benzodiazepinas.....	35
4.1. Enquadramento.....	35
4.2. Classificação e evolução	35
4.3. Alterações fisiológicas	37
5. Estabilizadores de humor	39
5.1. Lítio	39
5.2. Anticonvulsivos.....	41
6. Antipsicóticos.....	45
6.1. Enquadramento.....	45
6.2. Classificação	46
6.3. Alterações fisiológicas	46
7. Conclusão	49
8. Bibliografia	51

Lista de abreviaturas e siglas

- AA - Antipsicótico Atípico
- ACh - Acetilcolina
- AT - Antipsicótico típico
- AD - Antidepressivo
- ADH - Hormona anti-diurética
- ADT - Antidepressivos Tricíclicos
- AP - Antipsicóticos
- BZD - Benzodiazepina
- CBZ - Carbamazepina
- DGS - Direcção Geral de Saúde
- DM - Diabetes *Mellitus*
- D₂ - Receptores dopaminérgicos
- DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
- FDA - Food and Drug Administration
- EH - Estabilizadores de humor
- GABA - Ácido γ -amino-butírico
- GSK-3 β - Glycogen Synthase Kinase 3
- GnRH - Hormona libertadora de gonadotrofinas
- ISRS - Inibidores selectivos da recaptção de serotonina
- IRSN - Inibidores de recaptção de serotonina e norepinefrina
- iMAO - Inibidores da monoamino-oxidase
- IRAS - Inibidores de recaptura/ Antagonista do receptor 5HT₂
- ISRN - Inibidor Selectivo da recaptção da norepinefrina (ISRN)
- LDL – Lipoproteína de baixa densidade
- NE - Norepinefrina
- NET - Necrólise Epidérmica Tóxica
- RAM – Reacção Adversa Medicamentosa
- SERT – Transportador de serotonina
- SNA - Sistema Nervoso Autónomo
- SNC – Sistema Nervoso Central
- SNP – Sistema Nervoso Periférico

- SNM - Síndrome neuroléptica maligna
- SS – Síndrome Serotoninérgico
- SSJ - Síndrome de Stevens-Johnson
- VPS - Valproato de Sódio
- 5HT - Serotonina

Índice de figuras

Figura 1 - Evolução dos Medicamentos Psicofármacos (DHD), por Sub-Grupo Terapêutico entre 2000 e 2012	15
Figura 2 - Comparação internacional dos níveis de utilização de Psicofármacos, por Sub-Grupo Terapêutico, em 2012	17
Figura 3 - Representação esquemática das principais glândulas endócrinas.....	20
Figura 4 - Representação molecular de dois exemplos de benzodiazepinas	35
Figura 5 - Evolução da utilização de BZD, por tipo e tempo de ação em Portugal, entre 2000 e 2012	36
Figura 6 - Mecanismo de acção do Lítio (Li ⁺) e do Valproato de sódio (VPS) na regulação do humor.	39
Figura 7 -Anomalia de Ebstein.....	41
Figura 8 - Frequência dos potenciais de acção após administração de CBZ.....	42
Figura 9 - Síndrome de Stevens-Johnson	43
Figura 10 - Factores de risco de desenvolvimento de SNM.....	47

Índice de tabelas

Tabela 1 - Prescrição de psicofármacos por médicos de família, de um agrupamento de centros de saúde, em 2009 (N=95)	17
Tabela 2 - Alterações fisiológicas por antipsicóticos, antidepressivos e estabilizadores de humor.....	18
Tabela 3– Psicofármacos associados ao Síndrome Serotoninérgico.	26
Tabela 4 - Efeitos Adversos relacionados com o bloqueio dos receptores.	27
Tabela 5 - Indicação clínica e modo de acção de diferentes iMAO's	33
Tabela 6 - Interações medicamentosas dos IRAS: Trazodona e Nefazodona	34
Tabela 7 -Tipos de benzodiazepinas de acordo com a sua indicação terapêutica e tempo de semi-vida.....	36
Tabela 8 - Sintomas mais frequentes de síndrome de abstinência de BZD.....	37
Tabela 9 - Alguns exemplos de efeitos indesejáveis da carbamazepina.	42
Tabela 10 - Principais fármacos inibidores enzimáticos que aumentam o nível plasmático de carbamazepina	43
Tabela 11 - Principais fármacos indutores enzimáticos que diminuem o nível plasmático de carbamazepina..	44

1. Introdução

A saúde mental está inteiramente ligada ao bem-estar social e emocional, ou seja, à qualidade de vida do indivíduo. Infelizmente esta ainda é subestimada e a sua prevenção e tratamento não é sempre eficazmente realizado (Moreira, 2007).

“Os distúrbios mentais são responsáveis por mais de 12% da carga global de doença em todo o mundo, valor que sobe para 23% nos países desenvolvidos” (Xavier, Baptista, Mendes, Magalhães, & Caldas-de-Almeida, 2013). Um estudo efectuado em 2009, demonstrou que, em Portugal, 1 em cada 5 cidadão (20%) sofre de doença do foro psiquiátrico (Furtado, 2013)

São várias as patologias associadas aos distúrbios mentais, como por exemplo a ansiedade, a depressão, os transtornos alimentares (anorexia, bulimia), a doença bipolar, e a esquizofrenia. Neste tipo de patologias, diferentes tipos de psicofármacos (ansiolíticos, antidepressivos, estabilizadores de humor, antipsicóticos) são prescritos para ajudar o doente a controlar a sua sintomatologia (Pereira, Orlando Gouveia, António Alegria, 2014).

A farmacovigilância zela pela defesa do doente e da Saúde Pública, por isso é desenvolvida com base em estudos sistemáticos dos efeitos dos medicamentos a nível terapêutico e fisiológico de forma a esclarecer, detectar, avaliar, compreender e prevenir reacções adversas aos medicamentos (Susano, Ralho, & Quirós, 1992).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) uma reacção adversa medicamentosa (RAM) é definida como “qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que ocorre após a administração de qualquer medicamento em doses usuais no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento, ou mesmo modificações de funções biológicas” (World Health Organization, 2002). Existem inúmeras RAM associadas a psicofármacos como por exemplo alterações fisiológicas desde hematológicas, metabólicas, endocrinológicas, cardiovasculares, gastrointestinais, respiratórias e músculo-esqueléticas (Correl, Detraux, Lepeleire, & Hert, 2015)

Esta monografia aborda esta temática com o intuito de clarificar, alertar e contribuir para o seu conhecimento.

2. Psicofármacos em geral

Os psicofármacos, utilizados em psiquiatria, são prescritos para transtornos mentais como a ansiedade, depressão, doença bipolar, mania, esquizofrenia, demências, epilepsia. São divididos em quatro grupos farmacológicos com base na sua farmacodinâmica e indicação terapêutica (Pereira, Orlando Gouveia, António Alegria, 2014).

- Antidepressivos (AD)
- Benzodiazepinas (BZD)
- Estabilizadores de Humor (EH)
- Antipsicóticos (AP)

2.1. Consumo

Em Portugal Continental

Um estudo efectuado por Cláudia Furtado, com parceria do Infarmed, descreve a evolução do consumo de psicofármacos em Portugal Continental entre 2000 e 2012 (Furtado, 2013). Este estudo concluiu que o consumo de psicofármacos em Portugal, apresentados na fig. 1, tem aumentado em todos os subgrupos.

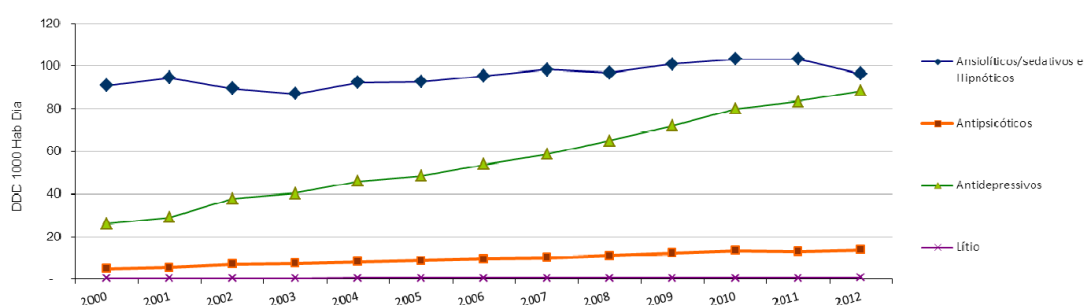


Figura 1 - Evolução dos Medicamentos Psicofármacos (DHD), por Sub-Grupo Terapêutico entre 2000 e 2012 (Furtado, 2013)

Legenda : DDD – dose média diária de manutenção

Apesar dos ansiolíticos serem os mais consumidos em Portugal, foram os antidepressivos e os antipsicóticos que aumentaram significativamente entre 2000 e 2012, (+240%) e (+171%) respectivamente (Furtado, 2013).

É importante referir que, em 2013, a Direcção Geral de Saúde (DGS) apresentou um programa nacional para a saúde mental em Portugal, onde constata que Portugal é o país da Europa com maior taxa de depressão e o segundo do mundo, valor apenas ultrapassado pelos Estados Unidos da América. A depressão atinge cerca de 7,9% dos Portugueses, sobretudo no género feminino o que constitui um grave problema de saúde pública uma vez que este transtorno mental é a principal causa de suicídio (70% dos casos registados) (Direcção-Geral da Saúde, 2013). Embora nos últimos tempos tenham ocorrido avanços em neurociência, ainda existe muitas incertezas na sua verdadeira origem. Muitos autores referem que a depressão pode ser desencadeada por factores sociais, ambientais, genéticos e económicos ou pela participação ou vivência de momentos trágicos (Aguiar, Clayton R, Thiago Carvalho, André Vale, Otoni, Sousa, Cléa, Vasconcelos, 2011).

Em 2009, Lopes & Yaphe efectuaram um estudo observacional, analítico e transversal no Porto com base na prescrição de psicofármacos nos cuidados de saúde primários.

Utilizando os dados recolhidos juntos de 95 médicos de família, Lopes & Yaphe concluíram que os psicofármacos mais prescritos em Portugal pertencem ao grupo dos antidepressores (especificamente a fluoxetina, inibidor selectivo da recaptação da serotonina (ISRS) e ao grupo dos ansiolíticos, nomeadamente o alprazolam.

Com base na mesma amostra, foi avaliado o género e a idade mais associados á prescrição destes psicofármacos. Estes autores concluíram que as mulheres são alvo de mais prescrições de psicofármacos relativamente aos homens. Por outro lado, a média de idades para os quais são prescritos é semelhante (ver tabela 1).

Tabela 1 - Prescrição de psicofármacos por médicos de família de um agrupamento de centros de saúde em 2009 (N=95). Adaptado de (Lopes & Yaphe, 2014)

		Numero	Média
Género	Masculino	27	
	Feminino	68	
Idade (anos)	Masculino		54
	Feminino		53

Já em 2015, a IMS Health (entidade de informação, tecnologia e serviço na área da saúde) ao realizar uma análise relativamente à prescrição de psicofármacos em Portugal, verificou que o género feminino é o que mais consome antidepressivos e estabilizadores de humor. Por exemplo, entre Janeiro e Junho de 2015 foram prescritas 3.977.659 unidades de antidepressivos a mulheres (75%) e 1.349.523 unidades a homens (25%) (Netfarma, 2015).

Portugal versus Europa

A figura 2, apresenta o consumo de psicofármacos (por cada 1000 habitantes) entre Portugal e outros países da Europa nomeadamente Dinamarca, Noruega e Itália (Furtado, 2013).

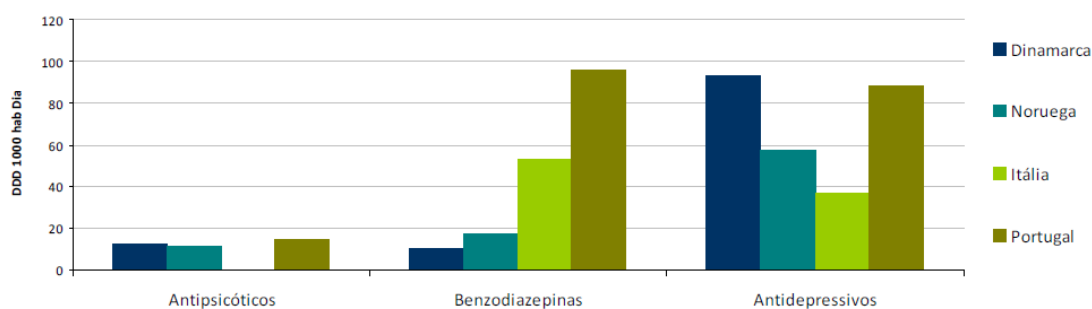


Figura 2 - Comparação internacional dos níveis de utilização de Psicofármacos, por Sub-Grupo Terapêutico, em 2012 (Furtado, 2013)

Relativamente ao grupo dos antipsicóticos, não existem diferenças significativas entre países. Já no consumo de antidepressivos, Portugal e Dinamarca encontram-se próximos e acima de Itália e Noruega. É principalmente no consumo de Benzodiazepinas que Portugal se destaca, encontrando-se claramente acima dos restantes.

A facilidade de aquisição deste tipo de medicamentos, tratamentos prolongados, aprovações de novas terapêuticas bem como o estado económico do país são motivos que poderão estar na base deste aumento.

2.2. Alterações fisiológicas

São várias as alterações fisiológicas associadas a este tipo de fármacos. Algumas delas encontram-se presentes em todos os grupos de psicofármacos assim como também existem outras, características de cada um. A tabela que se segue (tabela 2) resume a associação dos diferentes grupos de psicofármacos a várias patologias nomeadamente alterações do foro nutricional e metabólico, endócrino, cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, hematológico e músculo-esquelético.

Tabela 2 - Alterações fisiológicas por antipsicóticos, antidepressivos e estabilizadores de humor. Adaptado de (Correll, Christoph Detraux, Johan Lepeleire, Jan Hert, 2014).

Alteração Fisiológica	Antipsicóticos	Antidepressivos	Estabilizadores de Humor
Nutricionais/ metabólicas Obesidade Dislipidémia	0/+ (haloperidol) +++ (clozapina)	+ (mirtazapina, paroxetina e ADT)	0 (lamotrigina) ++ (valproato e lítio)
	+ a ++	0 a + (se houver ganho de peso)	- a +
Sistema Endócrino Diabetes <i>mellitus</i> do tipo 2	0/+ (haloperidol) +++ (clozapina)	0 a +	0 a ++ (valproato)
Hiponatremia	+	+ a ++ (ISRS)	0 a +

Cardiovasculares Doença coronária	+ a ++	0 a +	0 a +
Miocardite	0 a + (clozapina)	0	0
Prolongamento do intervalo QT (electrocardiograma)	0 a + (clorpromazina)	0 a +	0
Respiratórias Pneumonia	+ a ++ (clozapina)	0	- (lítio) a 0
Gastrointestinais Obstipação	0 a ++ (clozapina)	0 a + (ADT)	0
Hematológicas Leucocitopenia, agranulocitose	0 a +++ (clozapina)	0 a +	0 a ++ (carbamazepina)
Músculo-esqueléticas Osteoporose	0 a + (hiperprolactinemia)	+	- (lítio) a 0

- = Reduz; 0 = Sem associação aparente; + = Algum efeito; ++ = efeito moderado; +++ = efeito acentuado

Efeitos nutricionais e metabólicos

Do ponto de vista metabólico e nutricional, os psicofármacos estão associados a anomalias qualitativas e quantitativas do valor da lipidemia (ver 6.3) e ao aumento de peso (obesidade). Os antipsicóticos e alguns antidepressivos são os grupos que encargam maiores alterações do perfil lipídico, sobretudo nos valores de colesterol total (6.3). Por outro lado, os grupos mais associados ao ganho de peso, são novamente os antidepressivos e antipsicóticos mas também os estabilizadores de humor (Correl et al., 2015).

Alterações endócrinas

O sistema endócrino é formado por um conjunto de glândulas nomeadamente a glândula pineal, hipófise, o hipotálamo, a tiroide, as suprarrenais, as gónadas e o pâncreas (ver fig.3). Cada uma delas é responsável pela libertação de várias hormonas que regulam a homeostasia humana com base na necessidade do organismo (Brites, 2013).

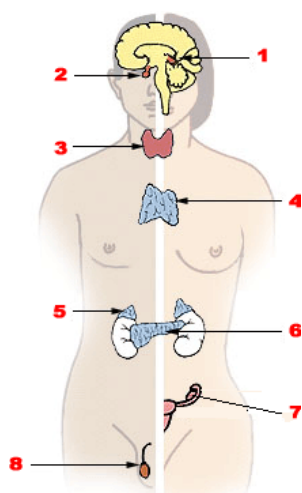


Figura 3 - Representação esquemática das principais glândulas endócrinas. Disponível em (Brites, 2013)

Legenda: 1 – Glândula Pineal; 2 – Hipófise; 3 - Tiróide; 4 – Timo; 5 – Suprarrenais; 6 – Pâncreas; 7- Ovário (mulher); 8 – Testículo (homem)

Vários estudos estabelecem uma relação bem acentuada entre obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2. Um indivíduo obeso apresenta 3 vezes mais risco de desenvolver esta patologia em relação a outro com um peso considerado normal (Silveira, 2003). Desta forma, faz todo o sentido que os psicofármacos mais associados ao ganho de peso também se encontrem associados a diabetes *mellitus* tipo 2, tal como indicado na tabela 2.

Existem ainda alguns psicofármacos que interferem com a regulação hormonal levando ao desenvolvimento de patologias como diabetes *mellitus*, hipotireoidismo e hipertireoidismo ou até hiponatremia (ver tabela 2). Os antidepressivos no geral são um exemplo no que respeita ao desenvolvimento de hiponatremia uma vez que aumentam a secreção da hormona antidiurética (ADH) (Holland & Bhogle, 2013), essencial para o controlo da volémia e osmolalidade dos líquidos biológicos.

Efeitos cardiovasculares

Apenas os antipsicóticos especificamente a clozapina, aumenta o risco de desenvolver miocardite, sendo este mais elevado nos primeiros 2 meses de tratamento (Pereira, Orlindo Gouveia, António Alegria, 2014).

O intervalo QT mede o tempo de despolarização e repolarização ventricular, é por isso um marcador importante de patologia cardiovascular. A sua duração é inversamente proporcional à frequência cardíaca (FC) (Gillie, Novick, Donovan, Payne, & Townsend, 2012). Os antipsicóticos como a cloropromazina (AT) e a quetiapina (AA) podem causar prolongamento do intervalo QT (ver tabela 2) aumentando o risco de arritmia ventricular grave (Ibañez, 2013).

Alguns antidepressivos tricíclicos como a nortriptilina (ADT) estão também associados a alterações no eletrocardiograma. Uma delas é o aumento da duração do complexo QRS (onda correspondente a despolarização ventricular), produzindo efeitos adversos como taquicardia ventricular e anomalias na condução cardíaca (Liu et al., 2013).

Ainda a nível cardíaco, um estudo realizado na Tailândia, demonstrou que o uso prolongado de antidepressivos pode desenvolver valvulopatias (Lin et al., 2016).

Efeitos no sistema respiratório

O aparecimento de patologias respiratórias por administração de psicofármacos como os antipsicóticos, tem mecanismos muito complexos e são por vezes resultantes de outras alterações sistémicas. Por exemplo, a clozapina de forma indirecta, pode estar na origem de pneumonia uma vez que causa alterações hematológicas como a agranulocitose (Flanagan & Dunk, 2008) reduzindo a imunidade do organismo e consequentemente o aumento do risco de infeção (George, 2009).

Também as benzodiazepinas, devem ser utilizadas com precaução na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) devido ao risco de depressão respiratória. Recomenda-se, o ajusto da dose em doentes com esta patologia (Pereira, Orlindo Gouveia, António Alegria, 2014).

Alterações hematológicas

As alterações hematológicas estão presentes em praticamente todos os indivíduos tratados com psicofármacos. Contudo, é importante referir que algumas destas alterações nem sempre são prejudiciais (Flanagan & Dunk, 2008).

De facto, os antidepressivos tricíclicos em geral e algumas benzodiazepinas como o diazepam poderão ter um efeito benéfico para doentes com problemas cardiovasculares uma vez que provocam uma diminuição da agregação plaquetária (Oyesanmi, Kunkel, Monti, & Field, 1999). No entanto, a maioria das alterações hematológicas provocadas por psicofármacos podem trazer consigo problemas para a saúde, sendo por isso recomendado um acompanhamento hematológico durante o tratamento com alguns destes fármacos.

O valproato de sódio, anticonvulsivo e estabilizador de humor, pode causar alterações da medula óssea e conseqüentemente afectar a produção e diferenciação das linhagens celulares precursoras das plaquetas, eritrócitos e granulócitos. Deste modo deve ser administrado com precaução em doentes com lesões antecedentes na medula óssea (Pereira Garanito et al., 2009). Embora possa ocorrer uma redução de plaquetas nos primeiros 3 meses, este efeito acaba por reverter mesmo quando o tratamento com valproato é continuado (Pereira, Orlando Gouveia, António Alegria, 2014).

Também outros anticonvulsivos como a carbamazepina, por acumulação de metabolitos tóxicos principalmente nos indivíduos com alterações hereditárias da metabolização hepática, pode causar pancitopenia (incidência de 5 casos por 1 milhão) que é caracterizada pela diminuição geral dos elementos sanguíneos (Sobotka, Alexander, & Cook, 1990).

Relativamente aos antipsicóticos, a clozapina é o fármaco que mais se destaca nas alterações do quadro hematológico. Causa agranulocitose, leucocitose, leucopenia, linfocitopenia, neutropenia, trombocitose, trombocitopenia e anemia (Flanagan & Dunk, 2008).

A anemia surge por inibição directa por parte da clozapina, da divisão e diferenciação das células progenitoras de eritrócitos da medula óssea (Lambertenghi Delilieri, Servida, Lamorte, Quirici, & Soligo, 1998). Posto isto, o médico ou o farmacêutico

deverá assegurar que o doente faz monitorização regular (hemograma) semanalmente nas primeiras 18 semanas de tratamento e a seguir de 4 em 4 semanas durante o tratamento e ainda 4 semanas após interrupção (Pereira, Orlindo Gouveia, António Alegria, 2014).

Efeitos músculo-esqueléticos

A osteoporose é uma doença sistémica e progressiva que se caracteriza pela diminuição da massa óssea e alteração da sua estrutura. Ocorre predominantemente em mulheres pós-menopausicas uma vez que estas apresentam uma diminuição acelerada da massa óssea após a última menstruação, a qual pode ser até 10 vezes maior do que a observada no período de pré-menopausa (Radominski et al., 2004). Por outro lado, quando esta diminuição se associa a um distúrbio alimentar ou factores iatrogénicos é classificada como osteoporose secundária (Gali, 2001).

Um estudo caso-controlo efectuado no Reino Unido demonstrou que durante o tratamento com antidepressivos tricíclicos ou com inibidores selectivos da recaptação de serotonina, ocorre uma diminuição da densidade de massa óssea, o que se expressa num aumento do risco de fracturas (Hubbard, Farrington, Smith, Smeeth, & Tattersfield, 2003).

Os antipsicóticos estão associados ao aumento da prolactina, dando origem a hiperprolactinémia (ver 6.1). Esta pode prejudicar o metabolismo do osso de forma directa, por estimulação da reabsorção óssea ou indirecta por supressão da GnRH (hormona libertadora de gonadotrofinas) (Mehta, Chen, Johnson, & Aparasu, 2010).

Os antipsicóticos podem também aumentar o risco de quedas por induzir efeitos adversos como hipotensão ortostática e tonturas (Pinto & Zerbini, 2010). Também as benzodiazepinas através dos seus efeitos adversos, como défice de atenção, perda de coordenação motora aumentam directamente o risco de queda, especialmente em doentes com debilitação motora e na população geriátrica (Bartlett, Abrahamowicz, Grad, Sylvestre, & Tamblyn, 2009). Por todas estas razões os psicofármacos devem ser utilizados cautelosamente em doentes com osteoporose.

A nível muscular, a Miastenia Gravis apesar de ser rara, é considerada a doença autoimune da junção neuromuscular mais comum (Lang & Vincent, 2009). Esta

caracteriza-se por fraqueza muscular e pode aparecer em qualquer idade, sendo que, o género feminino tem uma incidência 2 a 3 vezes superior ao masculino (Relvas, Gonçalves, & Viana, 1999). O diazepam, como qualquer benzodiazepina com acção relaxante muscular, é contra-indicado nesta patologia, uma vez que pode conduzir ao aumento desta fraqueza (Pereira, Orlindo Gouveia, António Alegria, 2014).

Outras patologias

Um estudo realizado no Reino Unido, comprovou que a utilização continuada de qualquer classe de antidepressivo aumenta o risco de epilepsia, embora seja a venlafaxina (IRSN), o antidepressivo mais associado, com uma ocorrência de 10 em cada 1000 pacientes após 5 anos de utilização (Hill et al., 2015).

2.3. Interação Fármaco-Receptor

A maioria dos efeitos indesejáveis resulta do estímulo ou antagonismo de receptores fisiológicos. A competição fármaco-receptor, visa a desencadear uma resposta no organismo com finalidade de produzir efeito terapêutico. Apesar disso, muitas moléculas acabam por interferir em metabolismos específicos produzindo efeitos adversos.

Os fármacos utilizados em psiquiatria interagem especialmente nos receptores colinérgicos, histamínicos, α 1-adrenérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos.

Anticolinérgicos

A acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor encontrado no sistema nervoso central (SNC) e no Sistema Nervoso Periférico (SNP). Como se trata de um neurotransmissor, a ACh é responsável pela comunicação entre células nervosas através de sinapses químicas mediadas pela ligação a um receptor específico colinérgico (Bruneau & Akaaboune, 2006).

Em doenças como a esquizofrenia, doença de Alzheimer e transtornos de humor ocorre geralmente uma disfunção deste sistema colinérgico que é normalmente expressada em alterações de memória, aprendizagem e processos cognitivos (Ventura et al., 2010)

Neste contexto, fármacos como os antidepressivos tricíclicos que possuem propriedades anticolinérgicas (antagonista dos receptores muscarínicos) são responsáveis por alguns efeitos adversos periféricos como visão turva, xerostomia, taquicardia e riscos como o agravamento do quadro glaucoma de ângulo estreito (Katzung, Masters, & Trevor, 2012).

Receptores Histamínicos

A histamina é um mediador de processos inflamatórios sintetizada e libertada através de granulócitos, basófilos, mastócitos, plaquetas e linfócitos. Participa em vários processos fisiológicos como a proliferação celular, angiogénese, secreção gástrica e resposta alérgica (Criado, Criado, Maruta, & Machado Filho, 2010).

Embora a função da histamina no SNC não esteja bem esclarecida, alguns estudos demonstram uma relação da histamina com a manutenção do estado de vigília e supressão do apetite. Os ADT por não serem selectivos, também apresentam um papel antagonista dos receptores histamínicos, reflectindo efeitos adversos como sonolência, défice de atenção, tonturas e ganho de peso (David & Gourion, 2016).

Receptores α_1 – adrenérgicos

À semelhança dos receptores histamínicos, também se encontram na membrana plasmática, são receptores do tipo adrenérgicos e subtipo dos receptores α . Os receptores α_1 quando estimulados provocam alguns efeitos fisiológicos como vasoconstricção, aumento da resistência periférica, aumento da pressão arterial, midríase e descongestão nasal. Os psicofármacos como os antidepressivos tricíclicos e alguns antipsicóticos, bloqueiam estes receptores (Arbouw et al., 2011), surgindo efeitos contrários aos referidos como vasodilatação e consequentemente hipotensão, sedação, taquicardia, tonturas e congestão nasal.

Receptores serotoninérgicos

A serotonina ou 5-HT, é produzida no intestino nomeadamente através dos neurónios mioentéricos e células enterocromafins como também no SNC, embora em menor quantidade, por neurónios localizados nos núcleos da rafe. A serotonina é um importante neurotransmissor que regula diferentes processos fisiológicos como a

temperatura, o humor, o apetite, a actividade motora e cognitiva e o desejo sexual (Feijó, Bertoluci, & Reis, 2011).

De forma a aumentar a concentração de serotonina na fenda sináptica, alguns antidepressivos inibem a sua recaptação (inibidores seletivos da recaptação da serotonina) através do bloqueio dos respectivos transportadores, podendo causar algumas alterações comportamentais e metabólicas como irritabilidade, alterações do padrão do sono, perda de peso e disfunção sexual (Aguiar, Clayton R, Thiago Carvalho, André Vale, Otoni, Sousa, Cléa, Vasconcelos, 2011) e resultar num síndrome serotoninérgico (SS). Na tabela 3, estão apresentados os fármacos associados a este síndrome.

Tabela 3– Psicofármacos associados ao Síndrome Serotoninérgico. Adaptado de (Cintra & Ramos, 2012).

Tipo de fármaco	Princípio activo
ISRS	Sertralina, fluoxetina, paroxetina
Outros antidepressivos	Moclobemida, trazodona, venlafaxina, mirtazapina, nortriptilina
Estabilizadores de Humor	Lítio, valproato de sódio
Outros psicofármacos	Olanzapina, buspirona

A síndrome serotoninérgica é uma doença de causa iatrogénica incomum com difícil diagnóstico sendo por isso muitas vezes confundida com a síndrome neuroléptica maligna (ver 6.3).

Para Sternabach (Dursun, Mathew, & Reveley, 1993), a confusão mental, taquicardia, febre, diarreia, perda de coordenação motora e mioclonia (contrações involuntárias de um ou vários músculos) são as principais manifestações clínicas.

No caso do aparecimento destes sintomas, deverão ser em primeiro lugar identificadas e suspensas as substâncias causadoras, e posteriormente proceder a administração de antagonistas da serotonina como a cipro-heptadina (Givens, 2016). Ainda no caso de SS, os alimentos ricos em tiramina deverão ser evitados (Szuba, Hornig-Rohan, & Amsterdam, 1997).

Apesar de já ter ocorrido casos de SS apenas com o uso de paroxetina (Cavallazzi & Grezesiuk, 1999), as complicações mais graves surgem normalmente pela associação de vários fármacos, principalmente os referidos na tabela 2. Os casos mais simples são resolvidos em 24 horas, por outro lado, em situações mais complicadas, poderá ser necessário recorrer a ventilação assistida, bloqueadores neuromusculares e arrefecimento externo (Mason, Morris, & Balcezak, 2000).

É de referir, que existem outros fármacos associados à síndrome serotoninérgica como os opióides (tramadol), antibióticos (linezolid) e antitússicos (dextrometorfano) (Givens, 2016).

Receptores dopaminérgicos

A farmacodinâmica dos antipsicóticos resulta num bloqueio dos receptores dopaminérgicos de tipo D₂. Este bloqueio pode causar vários efeitos adversos como letargia, ganho ponderal, discinesia, distonia, acatisia, galactorreia, boca seca, aumento de secreção de prolactina (Ventura et al., 2010) .

Na tabela 4, estão resumidos os efeitos sobre os sistemas neurotransmissores alvos destes fármacos.

Tabela 4 - Efeitos Adversos relacionados com o bloqueio dos receptores. Adaptado de (Moreno & Hupfeld, Doris Soares, 1999)

Anticolinérgicos	Histamínicos	α_1 -adrenérgicos	5-HT-érgicos	Dopaminérgicos
Boca Seca	Sonolência	Hipotensão Postural	Fadiga	Hiperprolactinémia
Visão Turva	Sedação	Taquicardia	Tontura	Galactorreia
Retenção Urinária	Fadiga	Tontura	Irritabilidade	Infertilidade
Taquicardia	Tontura	Vertigens	Disfunção Sexual	Diminuição da libido
	Ganho de Peso	Tremor	Perda de Peso	Ganho de Peso
	Hipotensão			

3. Antidepressivos

Para uma melhor compreensão do ponto de vista clínico, os antidepressivos são classificados com base no seu mecanismo de acção (Moreno, Hupfeld & Soares, 1999).

A nível fisiológico, a maioria dos fármacos antidepressivos aumentam independentemente do seu mecanismo de acção, a concentração de serotonina na fenda sináptica (Katzung et al., 2012).

Os antidepressivos classificam-se principalmente por:

- Antidepressivos Tricíclicos (ADT)
- Inibidores selectivos da recaptção de serotonina (ISRS)
- Inibidores de recaptção de serotonina e norepinefrina (IRSN),
- Inibidores da monoamino-oxidase (iMAO),
- Inibidores de recaptura/ Antagonista do receptor 5HT-2 (IRAS)
- Inibidor selectivo da recaptção da norepinefrina (ISRN)

3.1. Antidepressivos Tricíclicos

A imipramina foi o primeiro antidepressivo tricíclico (ADT) a ser sintetizado (Aguiar, Clayton R, Thiago Carvalho, André Vale, Otoni, Sousa, Cléa, Vasconcelos, 2011). O mecanismo de acção desta classe de antidepressivos consiste na inibição da recaptura de serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) e dopamina (DA). O efeito terapêutico como antidepressivo surge pelo bloqueio da recaptção de 5-HT.

Apesar da sua eficácia, os ADT como a imipramina, amitriptilina, nortriptilina e clomipramina não são selectivos (Katzung et al., 2012). Deste modo, podem actuar em outros receptores como os colinérgicos (muscarínicos) e histamínicos (Revis, 2010) dando origem a efeitos adversos. O bloqueio dos receptores muscarínicos é responsável pelo aparecimento de alterações a nível fisiológico como a xerostomia, visão turva, retenção urinária, aumento da pressão intraocular, obstipação. Por outro lado e já referido anteriormente, o efeito anticolinérgico pode causar alterações cognitivas e complicações em doentes com glaucoma de ângulo fechado (Scalco, 2002).

Do ponto de vista hematológico, a amitriptilina está associada a agranulocitose, eosinofilia, trombocitopenia (Flanagan & Dunk, 2008).

3.2. Inibidores Selectivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)

A farmacodinâmica dos inibidores selectivos da recaptação de serotonina (ISRS) é similar aos antidepressivos tricíclicos (ADT) (Katzung et al., 2012). Contrariamente aos ADT, por serem selectivos, os ISRS apenas bloqueiam as proteínas responsáveis pela recaptação de serotonina (SERT) aumentando a sua concentração na fenda sináptica e os efeitos adversos são menores (Aguiar, Clayton R, Thiago Carvalho, André Vale, Otoni, Sousa, Cléa, Vasconcelos, 2011). Como moléculas principais deste grupo destacam-se a Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Citalopram e o Escitalopram.

Uma meta-análise de comparação de perfis de segurança de fármacos utilizados para a depressão, concluiu que tanto a Sertralina, a Fluoxetina, Paroxetina bem como o Escitalopram têm efeitos adversos similares, apesar dos dois primeiros produziram maiores efeitos gastrointestinais e maior poder estimulante. Este poder estimulante poderá interferir com padrão do sono (insónias) (Meister, Wolff, Mohr, Härter, & Nestoriuc, 2016).

Um estudo realizado com o objectivo de avaliar alterações cognitivas com o uso da sertralina demonstrou alterações na aprendizagem verbal durante o tratamento com este fármaco (Reinlieb, Sneed, Keilp, & Roose, 2013).

Na doença de Parkinson os ISRS apresentam um melhor perfil de segurança em relação aos ADT, com menores incidências a nível cardíaco (arritmia) (Fox, Uk, & Katzenschlager, 2014).

Hiponatremia

São os inibidores selectivos da recaptação de serotonina o grupo de antidepressivos mais propícios a desenvolver hiponatremia, sendo que o risco é maior nas primeiras duas semanas após o início de tratamento (Leth-møller et al., 2016). Esta pode ser assintomática, dependente da gravidade e velocidade de instalação, como pode causar convulsões, fraqueza muscular, cefaleias e confusão mental (Rocha, 2011). A osmolaridade plasmática é essencialmente regulada pela hormona anti-diurética (ADH) produzida pelo hipotálamo e libertada pela neurohipofise (Naves, Vilar, Costa, Domingues, & Casulari, 2003). Esta hormona, actua ao nível do túbulo distal e colector do nefrónio promovendo a reabsorção de água de modo a controlar a volemia e osmolalidade dos líquidos biológicos. Por outro lado, também pode ser designada por vasopressina pelo seu efeito vasoconstritor nas arteríolas e regulador da pressão sanguínea. Alguns fármacos como os antidepressivos aumentam a sua secreção, resultando num síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH) que se caracteriza por um aumento da reabsorção de água a nível renal. Desde modo, ocorre uma redução gradual da concentração de sódio no plasma (Abreu & Sousa, 2001). A SIADH é a causa mais comum de desenvolvimento de hiponatremia, ocorrendo em cerca de 40% dos casos (Naves et al., 2003).

3.3. Inibidores Selectivos de Recaptação de Serotonina e Norepinefrina (IRSN)

Por serem selectivos tanto a venlafaxina como a duloxentina (IRSN) têm um menor risco cardiovascular e menor efeito anticolinérgico relativamente aos ADT (Kraychete & Sakata, 2011). Contudo, poderão ocorrer alguns efeitos característicos da acção sobre o sistema colinérgico como por exemplo, a xerostomia (Aguiar, Clayton R, Thiago Carvalho, André Vale, Otoni, Sousa, Cléa, Vasconcelos, 2011).

Também podem ocorrer alterações hematológicas com a utilização desse grupo de fármacos. Por exemplo a venlafaxina (IRSN) causa anemia, agregação plaquetária e leucocitose (Oyesanmi et al., 1999).

Durante o tratamento com venlafaxina (IRSN), deverá ser feita uma monitorização à pressão arterial (PA) uma vez que este fármaco provoca um aumento transitório desta (Aguiar, Clayton R, Thiago Carvalho, André Vale, Otoni, Sousa, Cléa, Vasconcelos, 2011).

3.4. Inibidores da Monoamino-Oxidase (iMAO)

Existem dois tipos de monoaminas oxidase, MAO-A e MAO-B.

O efeito antidepressivo é conseguido pela inibição da MAO-A, visto que se trata de uma enzima sobretudo responsável pela degradação da serotonina e norepinefrina.

A tiramina é uma monoamina encontrada em certos alimentos ou bebidas, como o queijo e o vinho, em que condições normais, é degradada pela MAO-A. A inibição irreversível da MAO-A eleva os níveis de tiramina e aumenta a libertação de norepinefrina (NE) afetando o sistema cardiovascular. (Follmer & Netto, 2013). Deste modo deve ser evitada a ingestão de alimentos ricos em tiramina durante o tratamento com iMAO de forma a prevenir crises hipertensivas (Aguiar, Clayton R, Thiago Carvalho, André Vale, Otoni, Sousa, Cléa, Vasconcelos, 2011). Outra alternativa de contorno a este tipo de crises poderá ser a administração de inibidores reversíveis da MAO-A como a moclobemida (Follmer & Netto, 2013). De qualquer forma, os iMAO devem ser evitados durante a gravidez devido a possibilidade de elevar a tensão arterial como referido anteriormente (Costa, Reis, & Coelho, 2010).

Os iMAO irreversíveis também actuam a nível do sistema nervoso central (SNC) provocando efeitos adversos como insónia, agitação, irritabilidade assim como distúrbios sexuais (Follmer, 2013).

A associação de iMAO com outros antidepressivos, pode desenvolver crises serotoninérgicas graves e até potencialmente fatais devido ao excesso de libertação de serotonina e acumulação na fenda sináptica (Peña et al., 2016). Por exemplo, a administração conjunta de moclobemida e fluoxetina demonstrou ter maiores probabilidades de gerar este tipo de crises. Como resultado de toxicidade serotoninérgica, poderão ocorrer problemas neurológicos, coagulação intravascular disseminada e falha renal (Wu & Deng, 2011).

É importante referir que, a inibição da MAO não têm apenas aplicações antidepressivas, a selegilina é um inibidor irreversível da MAO-B muito utilizada em doenças degenerativas como a doença de Parkinson por evitar a degradação da dopamina, e na doença de Alzheimer pela sua capacidade conservadora dos neurónios que induz uma melhoria progressiva da função da função cognitiva (Follmer, 2013).

Tabela 5 - Indicação clínica e modo de acção de diferentes iMAO's. Adaptado de (Follmer & Netto, 2013)

Inibidor	Selectividade	Modo de acção	Indicação
Clorgilina	MAO-A	Irreversível	Depressão
Moclobemida	MAO-A	Reversível	Depressão
Selegilina	MAO-B	Irreversível	Doença de Parkinson
Rasagilina	MAO-B	Irreversível	Doença de Parkinson

3.5. Inibidores da Recaptura / Antagonista da 5HT-2 (IRAS)

O mecanismo de acção desta classe de antidepressivos difere das restantes, apesar de ter algum poder inibitório da recaptura da serotonina são predominantemente antagonistas dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}.

A trazodona (IRAS), bloqueia também os receptores α_1 -adrenérgicos e histamínicos desencadeando um grande poder sedativo (Aguiar, Clayton R, Thiago Carvalho, André Vale, Otoni, Sousa, Cléa, Vasconcelos, 2011). O priapismo (ereção prolongada na ausência de estímulo) é um efeito adverso característico deste fármaco (Givens, 2016).

Durante o tratamento com trazodona, deverá ser monitorizado os níveis das transaminases hepáticas, sendo que esta pertence ao grupo de antidepressivos com maior risco de hepatotoxicidade (Correll, Christoph Detraux, Johan Lepeleire & Jan Hert, 2014). Em 2003 a venda da nefazodona foi suspensa em alguns países devido a incidência de hepatotoxicidade de 1 em cada 250.000 a 300.000 doentes (Fox et al., 2014).

Na tabela 6 estão representadas algumas interacções dos IRAS com outros grupos terapêuticos, bem como o seu efeito.

Tabela 6 - Interacções medicamentosas dos IRAS: Trazodona e Nefazodona. Adaptado de (Moreno & Hupfeld, Doris Soares, 1999)

Grupo terapêutico	Efeito
Anticolinérgicos	Aumento dos efeitos anticolinérgicos (Retenção urinária, Aumento da freq.cardíaca)
Anticonvulsivos	Diminuição do nível plasmático de trazodona e nefazodona devido á indução enzimática
Anticoagulante	Juntamente com a trazodona, ocorre uma diminuição do tempo de protrombina
Antipsicóticos	Aumento do nível plasmático do antipsicótico
Ansiolíticos	Aumento de sedação e depressão do SNC

3.6. Inibidor Selectivo da Recaptação da Norepinefrina (ISRN)

A reboxetina é um inibidor selectivo da recaptação de norepinefrina (NE). O seu efeito farmacológico provoca um aumento da concentração de NE na fenda sináptica. Por ser selectivo, não apresenta alterações características do bloqueio dos receptores histamínicos, colinérgicos nem α 1-adrenérgicos (ver tabela 4) (Moreno & Hupfeld, Doris Soares, 1999).

Numa meta-análise com o objectivo de determinar a eficácia e aceitabilidade de 12 antidepressivos no tratamento da depressão, concluiu-se que, os antidepressivos com maior nível de eficácia e tolerância são a sertralina e o escitalopram (ISRS). Por outro lado, a reboxetina (ISRN) demonstrou ser o antidepressivo menos eficaz relativamente aos onze restantes como também o menos tolerado, deste modo a reboxetina não deverá ser utilizado como tratamento de primeira linha na depressão (Cipriani et al., 2009).

4. Benzodiazepinas

4.1. Enquadramento

O ácido γ -amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central, as benzodiazepinas (BZD) potenciam a acção do GABA sobre os seus receptores GABA-A (Katzung et al., 2012), promovendo a abertura dos canais de cloro de forma a reduzir a excitabilidade das células nervosas (Cordioli, 2008). São por isso, muito utilizadas em psiquiatria nomeadamente em distúrbios de ansiedade. Também são empregues em outro tipo de patologias como epilepsia (convulsões), relaxamento muscular, alcoolismo entre outros. São fármacos ansiolíticos e hipnóticos, ou seja indutores de sono, resultado do aumento do poder inibitório do GABA, que os torna viáveis para doentes com distúrbios do sono (Bakken et al., 2014).

Na figura 4 estão representados dois fármacos pertencentes a este grupo.

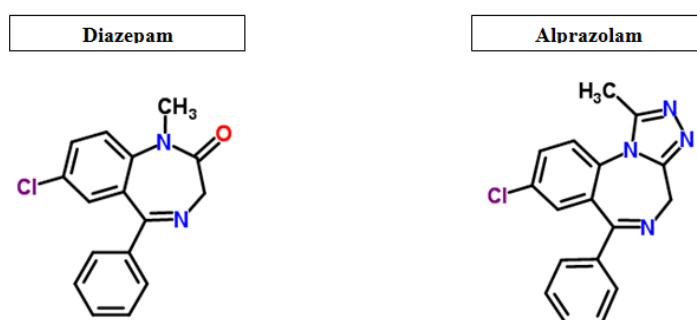


Figura 4 - Representação molecular de dois exemplos de benzodiazepinas Fonte: <http://www.chemspider.com/> (consultado em 29/7/2016)

4.2. Classificação e evolução

As benzodiazepinas são classificadas de acordo com seu tempo de semi-vida. A tabela que se segue, representa alguns exemplos de fármacos com diferentes indicações terapêuticas com base no seu tempo de acção (Ferreira, 1992).

Tabela 7 -Tipos de benzodiazepinas de acordo com a sua indicação terapêutica e tempo de semi-vida. Adaptado de (Gamez Lechuga & Irala Indart, 1997).

T 1/2	Princípio Activo	Indicação
Curta (<6 h)	Brotizolam	Hipnótico
	Midazolam	Hipnótico
Média (6-24 h)	Alprazolam	Ansiolítico
	Lorazepam	Hipnótico / Ansiolítico
Longa (> 24 h)	Diazepam	Ansiolítico/Hipnótico/Anticonvulsivo
	Clonazepam	Hipnótico/Sedativo/Anticonvulsivo

Relativamente à sua evolução, em Portugal entre 2000 e 2012, verificou-se um aumento gradual do consumo das BZD ansiolíticas de curta duração e uma diminuição dos hipnóticos de duração intermédia, como pode ser verificado na figura 5.

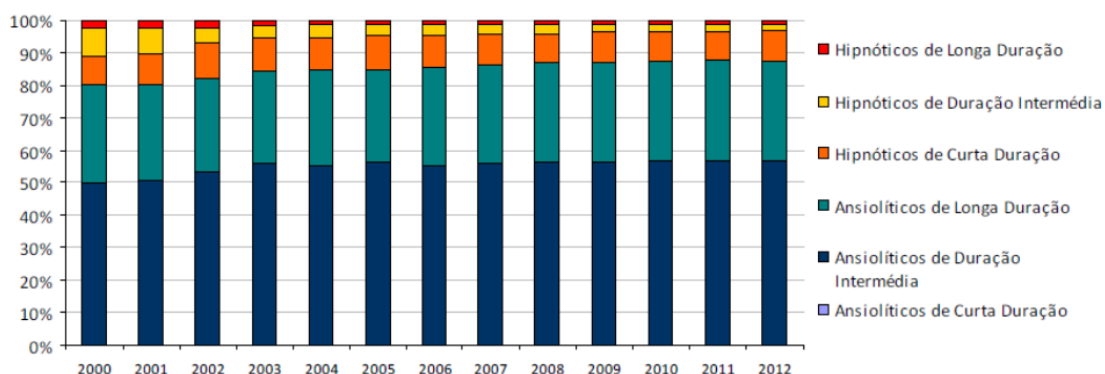


Figura 5 - Evolução da utilização de BZD, por tipo e tempo de ação em Portugal, entre 2000 e 2012. (Furtado, 2013).

Em 2010, Portugal foi o segundo país da Europa com maior consumo de benzodiazepinas ansiolíticas (Lopes & Yaphe, 2014), sendo principalmente utilizadas pela população geriátrica (Bartlett et al., 2009).

4.3. Alterações fisiológicas

As benzodiazepinas de um modo geral, podem causar dependência não apenas psíquica como também física (Coutinho, Vieira, & Teixeira, 2011). Embora as BZD de curta duração serem aquelas consideradas as mais seguras, também são as mais associadas ao risco de dependência, tolerância e síndrome de abstinência (Furtado, C, Teixeira, 2005). A síndrome da abstinência (resumido na tabela 8) traz consigo sintomas idênticos de um quadro de ansiedade (agitação, ataques de pânico, nervosismo, insônia) como também náuseas, câibras, fraqueza muscular, fadiga, taquicardia. A descontinuação gradual da dose é fundamental para prevenir este tipo de situações (Cordioli, 2008).

Tabela 8 - Sintomas mais frequentes de síndrome de abstinência de BZD. Adaptado de (Cordioli, 2008)

Sintomas Ligeiros		Sintomas Graves
Físicos	Psicológicos	Convulsões
Tremores	Irritabilidade	Delírio
Sudorese	Agitação	Alucinações
Vômitos	Insônias	

A sonolência é um dos efeitos adversos mais comuns das benzodiazepinas, este efeito poderá representar um risco para a saúde pública nomeadamente na condução rodoviária (Coutinho et al., 2011). As BZD de longa e média duração são as classes mais associadas ao aumento do risco de acidentes de viação porque além do poder sedativo também causam alterações da coordenação motora (Furtado & Teixeira, 2005).

As benzodiazepinas também estão associadas, embora com menos frequência, a alterações digestivas, menstruais, sexuais e aumento de peso. Algumas BZD têm capacidade de causar amnésia anterógrada que pode ser interpretada como um efeito adverso benéfico em algumas situações como por exemplo cirurgia (Hollister, Müller-Oerlinghausen, Rickels, 1993).

O Midazolam apresenta um tempo de semi-vida inferior a 6 horas, têm impacto a nível do Sistema Nervoso Autónomo (SNA) agindo como depressor do sistema simpático sendo por isso muito utilizado em episódios de insónia (Nascimento, Modolo, Silva, Santos, & Carvalho, 2007).

O Diazepam além de ser utilizado como ansiolítico, hipnótico e anticonvulsivo também demonstrou ser útil em doentes com insuficiência cardíaca grave, uma vez que apresenta um efeito inotrópico positivo (Nascimento et al., 2007).

O Alprazolam apesar de ser uma das benzodiazepinas mais prescritas em Portugal dispõe de várias contra indicações. Durante a gravidez, pode causar anomalias congénitas no primeiro trimestre. Em doentes asmáticos aumenta o risco de depressão respiratória, neste contexto recomenda-se o ajuste de dose e suporte de ventilação se necessário (Pereira, Orlindo Gouveia, António Alegria, 2014).

O Clonazepam é uma benzodiazepina de longa duração muito utilizado como hipnótico, sedativo, anticonvulsivo e até como relaxante muscular. Em casos de sobredosagem podem surgir efeitos como depressão respiratória e do sistema nervoso central (Kacirova, Grundmann, Silhan, & Brozmanova, 2016).

O Zolpidem é um hipnótico não-benzodiazepínico de acção rápida, utilizado para o tratamento da insónia. O seu mecanismo de acção é semelhante aos das benzodiazepinas, ou seja, também se liga de forma selectiva à subunidade α_1 do receptor GABA-A de forma a prolongar a abertura do canal a cloro Cl^- , e em consequência ocorrer hiperpolarização celular (Brunton, Chabner, & Knollmann, 2012). Por serem considerados mais seguros, os hipnóticos não benzodiazepínicos são cada vez mais utilizados (Katzung et al., 2012) no tratamento da insónia (Cordioli, 2008).

5. Estabilizadores de humor

Os estabilizadores de humor (EH) são fármacos utilizados geralmente para prevenir fases depressivas da doença bipolar e episódios de mania. O Lítio e alguns anticonvulsivos como a Carbamazepina, Topiramato, Lamotrigina, Valproato de sódio e Gabapentina são os principais EH utilizados em psiquiatria (Vosahlikova & Svoboda, 2016).

5.1. Lítio

O lítio apesar de ser utilizado há mais de 50 anos em episódios maníacos, continua a ser aquele que possui maiores evidências positivas no que respeita à manutenção e prevenção de crises, é por isso considerado o único verdadeiro estabilizador de humor (Souza, 2005). Segundo as directrizes da DGS, o lítio é um dos fármacos de primeira linha para o tratamento da doença bipolar (George, 2012).

Mecanismo de acção

A GSK-3 β (*Glycogen Synthase Kinase 3 beta*) é uma cinase, responsável pela regulação dos canais de potássio (K⁺), do volume celular e do transporte axonal.

Como se pode verificar na figura 6, o lítio inibe a GSK-3 β . Esta enzima está associada a várias patologias como diabetes do tipo II, inflamação, cancro, doença bipolar e doença de Alzheimer (Fezai, Ahmed, Hosseinzadeh, & Lang, 2016).

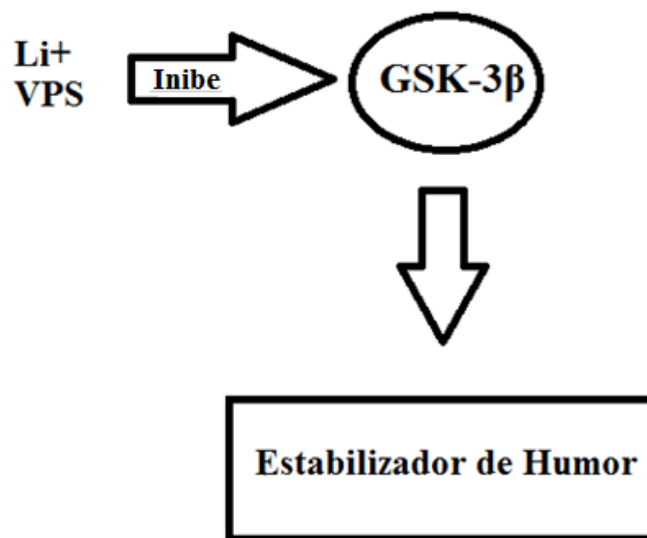


Figura 6 - Mecanismo de acção do Lítio (Li⁺) e do Valproato de sódio (VPS) na regulação do humor. Adaptado de (Muneer, 2016)

Na doença bipolar a principal preocupação do ponto de vista clínico é o risco de suicídio, também aqui, o lítio demonstrou ser o fármaco com maior capacidade de o reduzir (Vosahlikova & Svoboda, 2016).

Foi demonstrado que durante a sua utilização de lítio ocorre um aumento dos níveis de GABA no cérebro (Shibuya-tayoshi, & Sumitani, 2008). Deste modo, é particularmente útil na doença de Alzheimer uma vez que a maioria dos doentes com transtornos psiquiátricos apresenta níveis de GABA diminuídos. Como resultando disso, ocorre um aumento da excitabilidade neuronal que pode conduzir a apoptose e a perda de células cerebrais. É neste contexto, que o lítio ao aumentar o GABA favorece a preservação da função cognitiva (Vosahlikova & Svoboda, 2016).

Alterações fisiológicas

Uma vez que é eliminado exclusivamente pelos rins, o lítio está associado a nefropatias como disfunção tubular. É por isso, fundamental monitorizar a função renal e a litemia dos doentes durante a utilização deste fármaco. Além disso provoca alterações neurológicas em 25% a 50% dos doentes, sendo o tremor o mais comum. Por outro lado, este fármaco não está associado a efeitos cardiovasculares, excepto em sobredosagem (Oliveira et al., 2010). Perda de coordenação motora, fraqueza muscular, vertigens, sonolência ou dificuldade em discursar são alguns sintomas indicativos de intoxicação de lítio.

Também ele, à semelhança da maioria dos psicofármacos está associado a alterações hematológicas como leucocitose pela estimulação da granulopoiese e trombopoiese por estimular directamente os precursores destas células (Oyesanmi et al., 1999).

Quando utilizado na gravidez, um estudo demonstrou que o lítio aumenta o risco de desenvolver a anomalia de Ebstein (Souza, 2005).

A anomalia de Ebstein é um defeito cardíaco congénito raro, que dá origem a malformação da válvula tricúspide. Representa 1% de todas as cardiopatias congénitas e como representado na figura 7, a anomalia na válvula tricúspide permite que ocorra a passagem de sangue do ventrículo direito para a aurícula direita dando origem a um quadro clínico caracterizado por arritmia, dispneia e insuficiência ventricular direita (Arruda, Arruda, Gusm, & Arruda, 2002).

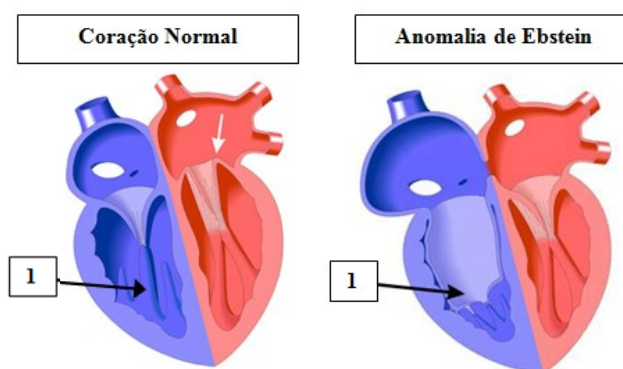


Figura 7 -Anomalia de Ebstein (Matos & Martins, 2005)

Legenda: 1 – Válvula tricúspide

5.2. Anticonvulsivos

Em psiquiatria, os anticonvulsivos como a carbamazepina, lamotrigina, valproato de sódio, topiramato e gabapentina são mais utilizados em doentes, nos quais o lítio não é eficaz (Dwivedi & Zhang, 2015).

- **Carbamazepina**

Mecanismo de acção

A carbamazepina bloqueia os canais de sódio voltagem-dependentes das membranas dos axónios estabilizando a hiperexcitação das células nervosas como demonstrado na figura 8. Potencia também a acção do GABA causando depressão do sistema nervoso central.

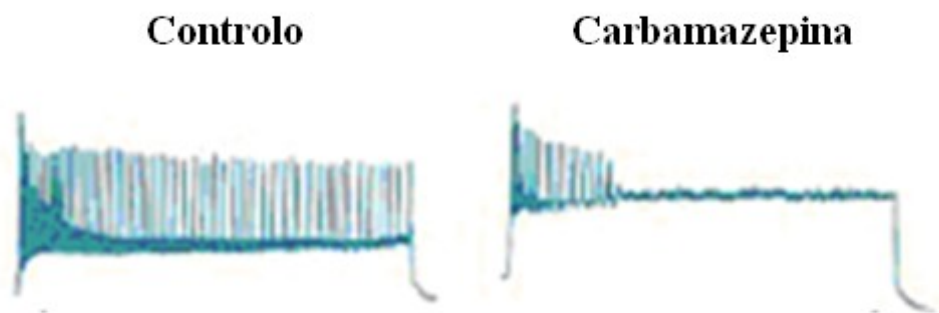


Figura 8 - Frequência dos potenciais de acção após administração de CBZ. Adaptado de (Araújo, Rute, & Mendes, 2010)

Alterações fisiológicas

Na utilização de carbamazepina (CBZ) é fundamental a monitorização das transaminases por ser um forte indutor do citocromo P450. São encontradas alterações da função hepática em cerca de 10% dos indivíduos tratados (Matos & Martins, 2005).

A sua acção anticolinérgica pode levar ao agravamento de algumas patologias como o glaucoma e confusão mental, especialmente na população geriátrica (Araújo et al., 2010).

Como a maioria dos fármacos, a carbamazepina também apresenta efeitos indesejáveis, alguns deles descritos na tabela 9.

Tabela 9 - Alguns exemplos de efeitos indesejáveis da carbamazepina. Adaptado de (Pereira, Orlando Gouveia, António Alegria, 2014)

Muito Comuns	Incomuns	Raros
Tonturas	Cefaleias	Vómitos
Sonolência	Xerostomia	Alucinações
Instabilidade	Confusão	Formigueiro nas mãos e pés
Perda de coordenação Muscular	Visão Turva	Agitação

Além disso, a carbamazepina também está associada a reacções cutâneas graves que podem, inclusive, comprometer a vida dos doentes. Bons exemplos disso são o Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (fig 9) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET). Ambas as patologias caracterizam-se por necrose dos tecidos e erupções cutâneas que afectam principalmente as mucosas dos olhos, nariz, boca, vagina como também o trato gastrointestinal e vias respiratórias (Garcia, Ferro, Carvalho, Rocha, & Souza, 2010).



Figura 9 - Síndrome de Stevens-Johnson. Disponível em (Croom & Rosa, 2015)

É ainda importante referir que a carbamazepina deve ser empregue cuidadosamente em doentes que são polimedicados, uma vez que interage com muitos outros fármacos nomeadamente inibidores e indutores enzimáticos, como se pode verificar nas tabelas 10 e 11 (Souza, 2005).

Tabela 10 - Principais fármacos inibidores enzimáticos que aumentam o nível plasmático de carbamazepina. Adaptado de (Araújo et al., 2010).

Fármacos inibidores enzimáticos que aumentam o nível plasmático da CBZ			
Dextropropoxifeno	Isoniazida	Fluoxetina	Verapamil
Ibuprofeno	Ritonavir	Fluvoxamina	Cimetidina
Eritromicina	Acetazolamida	Vigabatrina	Omeprazol
Claritromicina	Diltiazem	Cetoconazol	Oxibutinina

Tabela 11 - Principais fármacos indutores enzimáticos que diminuem o nível plasmático de carbamazepina. Adaptado de (Araújo et al., 2010).

Fármacos indutores enzimáticos que diminuem o nível plasmático da CBZ			
Felbamato	Fenobarbital	Ácido Valpróico	Rifampicina
Metosuximida	Fenitoína	Valpromida	Teofilina
Oxcarbazepina	Primidona	Cisplatina	Aminofilina

- **Valproato de Sódio**

À semelhança do Lítio, o Valproato de Sódio (VPS) apesar de ser anticonvulsivo, também inibe a GSK-3 β , sendo por isso cada vez mais utilizado em psiquiatria, especificamente na Doença de Alzheimer (Ferreira & Massano, 2013).

O Valproato de Sódio tem capacidade não só de reduzir a síntese de proteínas como de inibir a secreção vesicular (exocitose). Também por ser maioritariamente metabolizado pelo fígado, causa alterações da função hepática em 40% dos doentes tratados (Matos & Martins, 2005) que mais tarde, poderão evoluir para situações mais complicadas como hepatite ou mesmo falência hepática (Rugino, Thomas Janvier, Yvette Baunach, Janice Bilat, 2003).

Durante a gravidez o tratamento com VPS acarreta algum risco. Este fármaco está associado a malformações congénitas graves como espinha bífida, malformações faciais, cardíacas e renais (Pereira, Orlando Gouveia, António Alegria, 2014). Estudos recentes afirmam que o uso de VPS durante a gravidez aumenta em 16 vezes a probabilidade de ocorrer este tipo de patologias.

6. Antipsicóticos

6.1. Enquadramento

Os antipsicóticos são fármacos muito utilizados em psiquiatria em tratamentos mais curtos como episódios psicóticos agudos, mania e estados de agitação, como também em episódios prolongados como é o caso da esquizofrenia (Silva, 2006). A psicose é um distúrbio da percepção da realidade onde ocorre alterações de humor e da função cognitiva. Estas alterações são expressadas muitas vezes através de sintomas característicos como agressividade, agitação e impulsividade (Brunton et al., 2012).

A farmacodinâmica deste grupo de fármacos é ampla, no sentido em que actua em vários receptores como os dopaminérgicos (D_2), α -adrenérgicos, muscarínicos, histamínicos e os serotoninérgicos. Contudo, é o antagonismo dos receptores D_2 que parece ser o mais importante para produzir o efeito antipsicótico (Katzung et al., 2012). No entanto, o bloqueio destes receptores pode causar efeitos extrapiramidais como o parkinsonismo ou até mesmo hiperprolactinémia.

O hipotálamo liberta dopamina que actua em receptores dopaminérgicos nas células responsáveis pela produção de prolactina. O efeito inibitório da dopamina reduz os níveis de prolactina (Tarroso, Almeida, & Lontro, 2010). Contrariamente, a prolactina aumenta durante o tratamento com antipsicóticos uma vez que, como referido anteriormente, comportam-se como antagonistas dos receptores D_2 .

A hiperprolactinémia pode trazer complicações a curto prazo como disfunção sexual, galactorreia e alterações do ciclo menstrual (Cordioli, 2008). A disfunção do eixo neuroendócrino pode levar, a longo termo, a complicações como osteoporose, problemas cardiovasculares e depressão. Para prevenir o aparecimento de hiperprolactinémia, a escolha de um antipsicótico com menor afinidade para os receptores D_2 poderá ser uma boa alternativa (Tarroso et al., 2010).

6.2. Classificação

Os antipsicóticos dividem-se em dois subgrupos: os típicos (primeira geração) e atípicos (segunda geração), é precisamente a afinidade pelos receptores D₂ que os difere. Sendo que, os típicos têm uma maior afinidade para estes receptores e estão por isso, mais associados aos efeitos extrapiramidais. Por outro lado, os atípicos são antagonistas dos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos sendo de uma forma geral, melhor tolerados.

Por exemplo, a quetiapina (atípico) será uma boa alternativa a doentes que façam clorpromazina (típico), uma vez que demonstrou ser igualmente eficaz mas com menos efeitos adversos e extrapiramidais (Oliveira, 2000).

Típicos (AT)

Exemplos de antipsicóticos típicos

- Haloperidol
- Flufenazina
- Clorpromazina

Atípicos (AA)

Exemplos antipsicóticos atípicos

- Clozapina
- Quetiapina
- Risperidona

6.3. Alterações fisiológicas

Síndrome neuroléptica maligna

Existem complicações graves associadas ao uso de antipsicóticos como a síndrome neuroléptica maligna (SNM) apesar de rara incidência, esta resulta do bloqueio dos receptores dopaminérgicos dos núcleos da base (Hanel, Sandmann, Kranich, & Bittencourt, 1998). Estes últimos, comunicam com o tálamo e córtex através de sinapses químicas regulando o sistema cognitivo, coordenação motora e emoção. São

constituídos por 4 porções importantes como o núcleo estriado (putamen + núcleo caudado), substância negra (*pars reticulata e pars compacta*), globo pálido (externo e interno) e o núcleo subtalâmico, cada uma sintetiza neurotransmissores específicos (Ullsperger, Danielmeier, & Jocham, 2014).

A síndrome neuroléptica maligna caracteriza-se por hipertermia, disfunção do SNA, insuficiência respiratória, leucocitose, alterações de consciência e sinais extrapiramidais. Também pode trazer consigo complicações a nível vascular, como coagulação intravascular disseminada, infecções sistêmicas (sépsis) e cardíacas (enfarte agudo do miocárdio). Existem diversos factores de risco associados, alguns deles encontram-se resumidos na fig. 10.

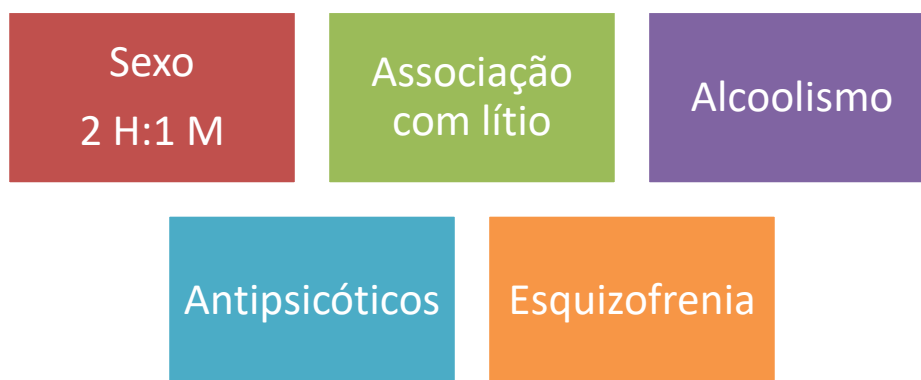


Figura 10 - Factores de risco de desenvolvimento de SNM. Adaptado de (Wijdicks, Aminof, Deputy, & Wilterdink, 2014)

Legenda: H : Homem; M: Mulher

Contudo, são os antipsicóticos de primeira geração (típicos) que estão mais associados ao desenvolvimento da SNM, destacando-se o haloperidol e a clorpromazina. A acatisia, distonia aguda e tardia são exemplos de algumas perturbações motoras características deste tipo de antipsicóticos (Givens, 2016).

Os antipsicóticos atípicos apesar de serem por norma, mais seguros em relação a efeitos extrapiramidais, não estão livres de outras alterações fisiológicas. Por exemplo, a nível cardiovascular, a clozapina pode causar taquicardia e hipotensão ortostática, esta última ocorre mais frequentemente nas primeiras duas semanas de tratamento (Oliveira, 2000). Perturbações do movimento podem também estar presentes durante o tratamento com

antipsicóticos atípicos embora com uma frequência muito inferior relativamente aos antipsicóticos convencionais (típicos) (Givens, 2016).

O aumento de peso é também um efeito adverso comum dos antipsicóticos atípicos, uma vez que estes além de serem antagonistas dos receptores dopamínérgicos (D₂) também são antagonistas dos receptores serotoninérgicos. Como vimos na tabela 3, o bloqueio dos receptores histamínicos e serotoninérgicos estão associados ao ganho de peso. Assim sendo, estes fármacos poderão ter uma acção directa sobre os sistemas envolvidos no controlo da ingestão alimentar e da saciedade influenciando o peso (Filipa & Lima, 2012).

Ainda sobre os antipsicóticos atípicos, a clozapina e a olanzapina são os mais associados a diabetes *mellitus* (DM) (ver tabela 1). Segundo a *Food and Drug Administration* (FDA), a maioria dos novos casos de DM surgem nos primeiros 6 meses de tratamento (José & Teixeira, 2006).

Como referido anteriormente, existem vários estudos, que comprovam uma relação entre dislipidémia e antipsicóticos (ver tabela 1). Novamente a clozapina e olanzapina são os fármacos mais implicados no aumento do colesterol total, triglicéridos e dos níveis das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), prejudiciais para a saúde (Filipa & Lima, 2012).

Deste modo, é recomendado durante o tratamento com antipsicóticos como a clozapina e olanzapina a monitorização do sangue através de hemograma, mas também controlo da glicémia e do perfil lipídico.

7. Conclusão

Portugal é um dos países mais consumidor de psicofármacos da Europa, nomeadamente do grupo dos antidepressivos e benzodiazepinas. Através de vários estudos, foi demonstrado que os psicofármacos estão associados a várias alterações fisiológicas. Estas, podem resultar da interferência de alguns destes fármacos em metabolismos específicos ou através de estímulo ou bloqueio de receptores fisiológicos desencadeando efeitos adversos. Os diversos tipos de psicofármacos podem induzir alterações de ordem hematológica, endócrina, cardiovascular, gastrointestinal e neurológica. Deste modo, é imprescindível ter o cuidado de avaliar o doente antes de prescrever psicofármacos, de forma a obter a melhor resposta à medicação e minimizar os efeitos adversos.

No grupo dos antidepressivos, os ISRS, devido a sua selectividade, são menos associados a efeitos adversos, ou seja, mais seguros. Entre os estabilizadores de humor, verificou-se que o lítio continua a ser o fármaco de primeira linha uma vez que possui melhores resultados na prevenção de crises e alterações fisiológicas restritas. Verificou-se ainda que a utilização de antipsicóticos constitui um dos principais factores de risco para o desenvolvimento da síndrome neuroléptica maligno, sendo que os antipsicóticos atípicos como o haloperidol e a clorpromazina são os mais associados ao seu desenvolvimento. De uma forma geral, os antipsicóticos que apresentam menor afinidade para os receptores D₂ (atípicos) são melhor tolerados, o que não descarta a necessidade de acompanhamento do quadro clínico, especialmente nos parâmetros hematológicos e lipídicos, durante o tratamento.

Nenhum dos psicofármacos aqui descritos está livre de consequências potencialmente graves mesmo quando administrados de forma correcta. Apesar dos psicofármacos serem prescritos pelo médico, o farmacêutico deverá sempre verificar durante a dispensa se o doente está a seguir de forma adequada o esquema terapêutico proposto como também informar, alertar e estar atento a possíveis sintomas desencadeados por estes fármacos.

8. Bibliografia

- Abreu, F., & Sousa, F. T. De. (2001). Hiponatremia : abordagem clínica e terapêutica
Hyponatraemia : clinical approach and therapy. *Medicina Interna*, 8(1), 37–48.
- Aguiar, Clayton R, Thiago Carvalho, André Vale, Otoni, Sousa, Cléa, Vasconcelos, S.
(2011). Drogas antidepressivas. *Acta Medica Portuguesa*, 1, 91–98.
- Araújo, D. S. De, Rute, H., & Mendes, R. (2010). Carbamazepina : Una Revisión De La
Literatura. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 7(4), 30–45.
- Arbouw, M., Movig, K., Staa, T., Egberts, A., Souverein, P., & Vries, F. (2011).
Dopaminergic drugs and the risk of hip or femur fracture : a population-based case
– control study. *Osteoporosis International*, 22, 2197–2204.
<http://doi.org/10.1007/s00198-010-1455-3>
- Arruda, P. M., Arruda, C., Gusm, B. De, & Arruda, M. B. (2002). Anomalia de Ebstein
em paciente adulto : valvuloplastia modificada para correção de insuficiência
tricúspide. *Revista Brasileira de Cardiologia*, 17(2), 24–28.
<http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382002000200006>
- Bakken, M. S., Engeland, A., Engesæter, L. B., Ranhoff, A. H., Hunskaar, S., & Ruths,
S. (2014). Risk of hip fracture among older people using anxiolytic and hypnotic
drugs: a nationwide prospective cohort study. *European Journal of Clinical
Pharmacology*, 70(7), 873–80. <http://doi.org/10.1007/s00228-014-1684-z>
- Bartlett, G., Abrahamowicz, M., Grad, R., Sylvestre, M.-P., & Tamblyn, R. (2009).
Association between risk factors for injurious falls and new benzodiazepine
prescribing in elderly persons. *BMC Family Practice*, 10, 1.
<http://doi.org/10.1186/1471-2296-10-1>
- Brites, A. (2013). Sistema endócrino: Regulação e controle das funções do corpo.
consultado a 16 Julho, 2016 em
<http://educacao.uol.com.br/disciplinas/biologia/sistema-endocrino-regulacao-e-controle-das-funcoes-do-corpo.htm>
- Bruneau, E. G., & Akaaboune, M. (2006). Running to Stand Still: Ionotropic Receptor
Dynamics at Central and Peripheral Synapses. *Molecular Neurobiology*, 34(2),

- 137–152. <http://doi.org/10.1385/MN:34:2:137>
- Brunton, L., Chabner, B., & Knollmann, B. (2012). Farmacologia de sistemas especiais. In Artmed (Ed.), *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman* (12th ed.).
- Cavallazzi, L. O., & Grezesiuk, A. K. (1999). Síndrome serotoninérgica associada ao uso de paroxetina. *Arquivo Neuropsiquiatria*, 57, 886–889.
- Cintra, P., & Ramos, A. (2012, June). Síndrome Seretoninérgico; Manifestações Clínicas, Diagnóstico, Terapêutica. *Revista Do Serviço de Psiquiatria Do Hospital Fernando Fonseca*, 88–96.
- Cipriani, A., Furukawa, T., Salanti, G., Geddes, J., Higgins, J., Churchill, R., ... Barbui, C. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 373(9665), 746–758. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60046-5](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60046-5)
- Cordioli, A. V. (2008). Psicofármacos nos transtornos mentais. *Departamento de Psiquiatria E Medicina Legal Da Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Brasil*. Disponível em http://www.ufrgs.br/psiquiatria/psiq/Caballo_6_8.pdf
- Correl, C. U., Detraux, J., Lepeleire, J., & Hert, M. (2015). Effects of antipsychotics , antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia , depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*, 14, 119–136. <http://doi.org/10.1002/wps.20204>
- Costa, C., Reis, C., & Coelho, R. (2010). Artigo de Revisão / Review Article Uso de psicofármacos na gravidez. *Acta Obstétrica E Ginecológica Portuguesa*, 4(2), 101–111.
- Coutinho, D., Vieira, D. N., & Teixeira, H. M. (2011). Condução sob influência de Benzodiazepinas e Antidepressivos. *Acta Medica Portuguesa*, 24(3), 431–438.
- Criado, P. R., Criado, R. F. J., Maruta, C. W., & Machado Filho, C. D. A. (2010). Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: Novos conceitos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85(2), 195–210. <http://doi.org/10.1590/S0365-05962010000200010>

- Croom, D., & Rosa, K. (2015). Dermatologic Manifestations of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. consultado a 12 de Agosto, 2016 em <http://emedicine.medscape.com/article/1124127-overview>
- David, D. J., & Gourion, D. (2016). Antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. *L'Encéphale*, 863(1), 1–68. <http://doi.org/10.1016/j.encep.2016.05.006>
- De Matos E Souza, F. G. (2005). Tratamento do transtorno bipolar - Eutimia. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 32(SUPPL. 1), 63–70. <http://doi.org/10.1590/S0101-60832005000700010>
- Direcção-Geral da Saúde. (2013). Portugal - Saúde Mental em números - 2013. *DGS - Ministério Da Saude- Programa Nacional Para a Saude Mental*, 104. <http://doi.org/2183-0665>
- Dursun, S. M., Mathew, V. M., & Reveley, M. A. (1993). Toxic serotonin syndrome after fluoxetine plus carbamazepine. *Lancet (London, England)*, 342(8868), 442–3. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8101947>
- Dwivedi, T., & Zhang, H. (2015). Lithium-induced neuroprotection is associated with epigenetic modification of specific BDNF gene promoter and altered expression of apoptotic-regulatory proteins. *Frontiers in Neuroscience*, 9(JAN), 1–8. <http://doi.org/10.3389/fnins.2014.00457>
- Feijó, F. D. M., Bertoluci, M. C., & Reis, C. (2011). Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 57(51), 74–77. <http://doi.org/10.1590/S0104-42302011000100020>
- Ferreira, D. de C. (1992). *Benzodiazepinas: contribuição para o estudo de preparações farmacêuticas*. Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Disponível em https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/10216/3/348_TD_01_P.pdf
- Ferreira, S., & Massano, J. (2013). Terapêutica farmacológica na doença de Alzheimer: Progressos e esperanças futuras. *Arquivos de Medicina*, 27(2), 65–86.
- Fezai, M., Ahmed, M., Hosseinzadeh, Z., & Lang, F. (2016). Up-Regulation of the Large-Conductance Ca²⁺ - Activated K⁺Channel by Glycogen Synthase Kinase

- GSK3 β . *Cellular Physiology and Biochemistry*, 39(3), 1031–1039.
<http://doi.org/10.1159/00044781>
- Filipa, A., & Lima, C. De. (2012). *Efeitos metabólicos dos antipsicóticos na Esquizofrenia*. Faculdade de Medicina Universidade do Porto. Disponível em
https://sigarra.up.pt/fmup/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=548656
- Flanagan, R. J., & Dunk, L. (2008). Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Human Psychopharmacology*, 23(Suppl 1), 27–41.
<http://doi.org/10.1002/hup.917>
- Follmer, C., & Netto, H. (2013). Fármacos multifuncionais: monoamina oxidase e α -sinucleína como alvos terapêuticos na doença de parkinson. *Química Nova*, 36(2), 306–313.
- Fox, S. H., Uk, M., & Katzenschlager, R. (2014). The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 26(03), S42 – S80.
<http://doi.org/10.1002/mds.23884>
- Furtado, C. (2013). Psicofármacos : Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012). *Infarmed, I.P.*, 21.
- Furtado, C, Teixeira, I. (2005). Evolução da Utilização das Benzodiazepinas em Portugal Continental entre 1999 e 2003. *Infarmed, I.P.*, 36.
- Gali, J. C. (2001). Osteoporose. *Acta Ortop Bras*, 9(2), 3–12.
<http://doi.org/10.1007/s00508-011-0095-8>
- Gamez Lechuga, M., & Irala Indart, C. (1997). Selección de benzodiazepinas. Bases para su utilización en el hospital. *Farm Hospital*, 21(2), 117–122.
- Garcia, J. B. S., Ferro, L. S. G., Carvalho, A. B., Rocha, R. M. da, & Souza, L. M. L. de. (2010). Reação cutânea grave induzida por carbamazepina no tratamento da neuralgia pós-herpética: relato de caso. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 60, 433–437. Disponível em
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-

70942010000400011&lang=pt

- George, B. (2009). Salience dysregulation syndrome: a patient's view. *The British Journal of Psychiatry*, 194(5), 467–467. <http://doi.org/10.1192/bjp.194.5.467>
- George, F. (2012). Terapêutica Farmacológica de Manutenção na Perturbação Bipolar no Adulto. *DGS - Ministério Da Saude- Programa Nacional Para a Saude Mental*, 1–20.
- Gillie, D. J., Novick, S. J., Donovan, B. T., Payne, L. A., & Townsend, C. (2012). Development of a high-throughput electrophysiological assay for the human ether-à-go-go related potassium channel hERG. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 67(1), 33–44. <http://doi.org/10.1016/j.vascn.2012.10.002>
- Givens, C. J. (2016). Adverse Drug Reactions Associated with Antipsychotics, Antidepressants, Mood Stabilizers, and Stimulants. *Nursing Clinics of North America*, 51(2), 309–21. <http://doi.org/10.1016/j.cnur.2016.01.013>
- Hanel, R. A., Sandmann, M. C., Kranich, M., & Bittencourt, P. R. M. D. E. (1998). Síndrome neuroléptica maligna. *Arquivo Neuropsiquiatria*, 56(4), 833–837.
- Hill, T., Coupland, C., Morriss, R., Arthur, A., Moore, M., & Hippisley-cox, J. (2015). Antidepressant use and risk of epilepsy and seizures in people aged 20 to 64 years : cohort study using a primary care database. *BMC Psychiatry*, 15:315, 1–13. <http://doi.org/10.1186/s12888-015-0701-9>
- Holland, J., & Bhogle, M. (2013). Sertraline and mirtazapine as geriatric antidepressants. *Department of Medicine for the Elderly*, 25(2), 286–290.
- Hollister, L. E., Müller-Oerlinghausen, B., Rickels, K., & Shader, R. I. (1993). Clinical uses of benzodiazepines. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13(6), 169. <http://doi.org/10.1097/00004714-199312001-00001>
- Hubbard, R., Farrington, P., Smith, C., Smeeth, L., & Tattersfield, A. (2003). Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. *American Journal of Epidemiology*, 158(1), 77–84. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12835289>
- Ibañez, P. S. M. (2013). Cloropromazina. *Educacion*, 53(9), 266–276.

<http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

- José, P., & Teixeira, R. (2006). Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. *Revista de Psiquiatria Do Rio Grande Do Sul*, 28(2), 186–196. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/S0101-81082006000200011>
- Kacirova, I., Grundmann, M., Silhan, P., & Brozmanova, H. (2016). A Case Report of Clonazepam Dependence. *Medicine*, 95(9), e2881. <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000002881>
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2012). *Basic & Clinical Pharmacology*. (B. G. Katzung, Ed.) (12th ed.). McGraw Hill.
- Kraychete, D. C., & Sakata, R. K. (2011). Neuropatias Periféricas Dolorosas. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 61.
- Lambertenghi Delilieri, G., Servida, F., Lamorte, G., Quirici, N., & Soligo, D. (1998). In vitro effect of clozapine on hemopoietic progenitor cells. *Haematologica*, 83(10), 882–889.
- Lang, B., & Vincent, A. (2009). Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. *Current Opinion in Pharmacology*, 9(3), 336–40. <http://doi.org/10.1016/j.coph.2009.04.005>
- Leth-møller, K. B., Hansen, A. H., Torstensson, M., Andersen, S. E., Ødum, L., Gisslasson, G., ... Holm, E. A. (2016). Antidepressants and the risk of hyponatremia : a Danish register-based population study. *BMJ Open*, 6, 1–8. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011200>
- Lin, C.-H., Hsiao, F.-Y., Liu, Y.-B., Gau, S. S.-F., Wang, C.-C., & Shen, L.-J. (2016). Antidepressants and Valvular Heart Disease. *Medicine*, 95(14), e3172. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000003172>
- Liu, J., Dong, J., Wang, L., Su, Y., Yan, P., & Sun, S. (2013). Comparative Efficacy and Acceptability of Antidepressants in Parkinson ' s Disease : A Network. *Plos One*, 8(10), 1–10. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0076651>
- Lopes, R., & Yaphe, J. (2014). Prescrição de psicofármacos nos cuidados de saúde primários no Porto: estudo transversal. *Revista Portuguesa de Medicina Geral E*

Familiar, 368–376.

Mason, P. J., Morris, V. A., & Balcezak, T. J. (2000). Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine*, 79(4), 201–9. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10941349>

Matos, L., & Martins, B. (2005). Hepatites tóxicas: revisão da literatura. *Medicina Interna*, 12(4), 239–258.

Mehta, S., Chen, H., Johnson, M. L., & Aparasu, R. R. (2010). Risk of Falls and Fractures in Older Adults Using Antipsychotic Agents. *Drugs & Aging*, 27(10), 815–829. <http://doi.org/10.2165/11537890-000000000-00000>

Meister, R., Wolff, A. Von, Mohr, H., Härter, M., & Nestoriuc, Y. (2016). Comparative Safety of Pharmacologic Treatments for Persistent Depressive Disorder : A Systematic Review and Network. *Plos One*, 1–16. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0153380>

Moreno, R. A., & Hupfeld, Doris Soares, M. B. (1999). Psicofarmacologia de antidepressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 21, 24–40.

Muneer, A. (2016). Pharmacotherapy of Acute Bipolar Depression in Adults : An Evidence Based Approach. *Korean Journal of Family Medicine*, (37), 137–148. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.4082/kjfm.2016.37.3.137>

Nascimento, J. D. S., Modolo, N. S. P., Silva, R. C. R., Santos, K. P., & Carvalho, H. G. De. (2007). Efeitos sedativos e cardiovasculares do midazolam e do diazepam, associados ou não a clonidina, em pacientes submetidos a estudos hemodinâmicos por suspeita de doença arterial coronariana. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 89(6), 403–408. <http://doi.org/10.1590/S0066-782X2007001800009>

Naves, L., Vilar, L., Costa, A., Domingues, L., & Casulari, L. (2003). Distúrbios na Secreção e Ação do Hormônio Antidiurético. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 47, 467–481. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302003000400019>

Netfarma. (2015). Portugueses consomem mais antidepressivos, especialmente as mulheres. Disponível em <http://www.netfarma.pt/noticia/portugueses->

antidepressivos-estudo-ims-health

- Oliveira, I. R. (2000). Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(Supl I), 38–40. <http://doi.org/10.1590/S1516-44462000000500013>
- Oliveira, J., Júnior, G., Abreu, K., Rocha, N., Franco, L., Araújo, S., & Daher, E. (2010). Nefrotoxicidade por lítio. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 56(5), 600–606.
- Oyesanmi, O., Kunkel, E. J. S., Monti, D. A., & Field, H. L. (1999). Hematologic Side Effects of Psychotropics Hematologic Side Effects of Psychotropics. *Psychosomatics*, 40(5), 414–421. [http://doi.org/10.1016/S0033-3182\(99\)71206-5](http://doi.org/10.1016/S0033-3182(99)71206-5)
- Peña, E., Mata, M., López-Manzanares, L., Kurtis, M., Eimil, M., Martínez-Castrillo, J. C., ... Venegas, B. (2016). Antidepressivos en la enfermedad de Parkinson. Recomendaciones del grupo de trastornos del movimiento de la Asociación Madrileña de Neurología. *Neurología*, 1–8. <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.002>
- Pereira Garanito, M., Rothschild, C., Glaucia, F., Camlofski, L., Cabral, E., Catarina, S., & Paulo, S. (2009). Valproato de sódio: efeitos colaterais em crianças Valproate therapy: side effects in children. *Revista Paulista de Pediatria*, 27(4), 456–460. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822009000400017>
- Pereira, Orlindo Gouveia, António Alegria, J. (2014). *Índice Nacional Terapêutico*. (S. Tupam Editores, Ed.). Tupam Editores, SA.
- Pinto, A. dos S., & Zerbini, C. A. (2010). Osteoporose secundária a drogas. *Revista Brasileira de Medicina*, 67(3), 65–71.
- Radominski, S. C., Pinto-Neto, A. M., Marinho, R. M., Costa-Paiva, L. H. S., Pereira, A. S., Urbanetz, A. A., ... Baracat, E. C. (2004). Osteoporose em Mulheres na Pós-Menopausa. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 44(6), 426–434. <http://doi.org/10.1590/S0482-50042004000600006>
- Reinlieb, M., Sneed, J., Keilp, J., & Roose, S. (2013). Change in Cognitive Functioning in Depressed Older Adults Following Treatment with Sertraline or Nortriptyline.

- International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(8), 777–784.
<http://doi.org/10.1002/gps.2783>
- Relvas, R., Gonçalves, M., & Viana, J. P. (1999). Miastenia Gravis e síndromes miasténicas. *Medicina Interna*, 6(2), 128–133. Disponível em [http://repositorio.chlc.min-saude.pt/bitstream/10400.17/506/1/RSPMI 1999 128.pdf](http://repositorio.chlc.min-saude.pt/bitstream/10400.17/506/1/RSPMI%201999%20128.pdf)
- Rocha, P. N. (2011). Hiponatremia : conceitos básicos e abordagem prática
Hyponatremia : basic concepts and practical approach. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 33(2), 248–260. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000200022>
- Rugino, Thomas Janvier, Yvette Baunach, Janice Bilat, C. (2003). Hypoalbuminemia with valproic acid administration. *Pediatric Neurology*, 29(5), 440–444.
[http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994\(03\)00310-2](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994(03)00310-2)
- Scalco, M. Z. (2002). T ratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos , IMAO , ISRS e outros antidepressivos Depression treatment of elderly patients using tricyclics , MAOI , SSRI , and other antidepressants. *Revista Brasileira de Psiquiatria-*, 24(Supl I), 55–63.
- Shibuya-tayoshi, S., Ya, S., & Sumitani, S. (2008). Lithium effects on brain glutamatergic and GABAergic systems of healthy volunteers as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32, 249–256. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.08.015>
- Silva, J. A. A. (2006). Antipsicóticos atípicos - actualização. *Boletim Do CIM*.
- Silveira, L. A. G. (2003). Correlação entre obesidade e diabetes tipo 2. *Revista Digital Vida E Saúde*, 2(2), 1–7.
- Sobotka, J. L., Alexander, B., & Cook, B. L. (1990). A review of carbamazepine's hematologic reactions and monitoring recommendations. *The Annals of Pharmacotherapy*, 24, 1214–1219. <http://doi.org/10.1177/106002809002401214>
- Susano, R. U. I. C., Ralho, L. L., & Quirós, F. B. D. E. (1992). FARMACOVIGILÂNCIA : conceitos , objectivos e métodos. *Acta Medica*

Portuguesa, 595–602.

- Szuba, M. P., Hornig-Rohan, M., & Amsterdam, J. D. (1997). Rapid conversion from one monoamine oxidase inhibitor to another. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 58(7), 307–10. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9269251>
- Tarroso, M., Almeida, J., & Lontro, R. (2010). Os efeitos da risperidona nos níveis de prolactina numa amostra de crianças e adolescentes com autismo. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 41(3), 111–116.
- Ullsperger, M., Danielmeier, C., & Jocham, G. (2014). Neurophysiology of performance monitoring and adaptive behavior. *Physiological Reviews*, 94(1), 35–79. <http://doi.org/10.1152/physrev.00041.2012>
- Ventura, A. L. M., Abreu, P. A., Freitas, R. C. C., Sathler, P. C., Loureiro, N., & Castro, H. C. (2010). Sistema colinérgico: Revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 37(2), 74–80. <http://doi.org/10.1590/S0101-60832010000200007>
- Vosahlikova, M., & Svoboda, P. (2016). Lithium – therapeutic tool endowed with multiple beneficiary effects caused by multiple mechanisms. *Acta Neurobiologia Experimentalis*, 85, 1–19.
- Wijdicks, E., Aminof, M., Deputy, E., & Wilterdink, J. (2014). Neuroleptic Malignant Syndrome. consultado a 12 de Setembro, 2016 em <http://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome>
- World Health Organization. (2002). *The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products*.
- Wu, M.-L., & Deng, J.-F. (2011). Fatal Serotonin Toxicity Caused by Moclobemide and Fluoxetine Overdose. *Chang Gung Medical Journal*, 34(6), 644–649.
- Xavier, M., Baptista, H., Mendes, J. M., Magalhães, P., & Caldas-de-Almeida, J. M. (2013). Implementing the World Mental Health Survey Initiative in Portugal – rationale, design and fieldwork procedures. *International Journal of Mental Health Systems*, 7(1), 19. <http://doi.org/10.1186/1752-4458-7-19>

