



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

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**FARMACOGENÉTICA APLICADA AO TRATAMENTO DA
DEPRESSÃO PÓS-PARTO**

Trabalho submetido por
Joana Filipa Alves Dias
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2016



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

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**FARMACOGENÉTICA APLICADA AO TRATAMENTO DA
DEPRESSÃO PÓS-PARTO**

Trabalho submetido por
Joana Filipa Alves Dias
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Doutroira Ana Clara Ribeiro

outubro de 2016

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro aos meus pais, por tornarem possível a realização desta etapa de 5 anos de aprendizagem, e por todo o seu amor.

Ao meu noivo, Rúben Nunes, por ser a melhor pessoa do mundo, e que sempre me apoiou incondicionalmente ao longo dos nossos 6 anos juntos.

Aos meus irmãos, Miguel e Cláudia por me ajudarem a escolher sempre o caminho certo.

Aos meus sobrinhos, Santiago, Sofia, Gabriel e Vasco, pelo desassossego, mas ao mesmo tempo pelos seres incríveis que são, e por todo o amor que partilhamos.

À professora Doutora Ana Clara Ribeiro, minha orientadora, por toda a sua disponibilidade e ajuda quando mais precisei, também por me acalmar quando necessário.

À Natacha, minha querida amiga, por compreender as minhas ausências nas épocas de exames e tese e pelo apoio incondicional.

Às minhas amigas Soraia e Sara, sempre presentes nesta viagem chamada tese e quero levar-las para todas as restantes viagens da vida.

RESUMO

A depressão pós-parto (DPP) é das doenças mais preocupantes para as mulheres durante a gravidez e a fase pós-parto. Esta, para além de apresentar uma grande prevalência, condiciona a vida da mãe e do bebé. O tratamento passa por vários grupos de antidepressivos (AD), sendo os mais prescritos os inibidores selectivos de recaptação de serotonina (ISRS). Com o início da terapêutica coloca-se a questão dos prós e contras da amamentação. Abordaremos nesta monografia as mudanças hormonais, os processos de inflamação e as alterações genéticas associadas à via da serotonina (5-HT) como predisposição para a DPP.

São vários os polimorfismos que existem ao longo da via de 5-HT e condicionam a resposta aos AD. No triptofano (TPH), o alelo A do polimorfismo rs1800532 apresenta resposta diminuída aos ISRS ao contrário do genótipo C/C com uma resposta aumentada ao Citalopram na população Coreana. Em 5-HT1A o polimorfismo Rs6295 com alelo G apresenta uma resposta diminuída aos AD e o genótipo C/C uma resposta superior para a Fluoxetina. No receptor 5-HT2A o genótipo G/G do polimorfismo 1438 G/A apresenta náuseas graves como efeitos adversos com Fluoxetina e Paroxetina. O gene SLC6A4 apresenta três polimorfismos. O 5-HTTLPR em que o genótipo s/s apresenta resposta reduzida aos ISRS, ao contrário do genótipo L/L que apresenta resposta superior à Fluoxetina. No polimorfismo RS25531 o alelo L apresenta resposta diminuída aos AD. Por último o STin2, 10/12 repetições apresenta resposta diminuída aos ISRS.

As enzimas de metabolização fase I e fase II também estão envolvidas na resposta aos AD, sendo a enzima CYP2D6 a mais importante, pois é responsável pela maior parte do metabolismo dos AD. Mais estudos são necessários para suportarem todas as actuais investigações de forma a criar um padrão de resposta aos polimorfismos genéticos mais importantes.

Palavras Chave: Depressão pós-parto; Farmacogenética; Polimorfismo; Serotonina

ABSTRACT

Postpartum depression (PPD) is the most worrying diseases for women during pregnancy and the postpartum phase. In addition to presenting a high prevalence, conditions the mother's and baby's life. The treatment involves several groups of antidepressants (AD) and the most prescribed is selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). With the start of therapy raises the question of the pros and cons of breastfeeding. This monograph will cover hormonal changes, inflammation processes and the genetic changes associated with the pathway of serotonin (5-HT) as predisposition to the PPD.

Along the route 5-HT exist several polymorphisms that condition the response to AD. In the tryptophan (TPH), the A allele of rs1800532 polymorphism has a decreased response to SSRI unlike the C/C genotype with an increased response to citalopram in the Korean population. In 5-HT1A the Rs6295 polymorphism with G allele has a decreased response to AD and genotype C/C has a higher response to Fluoxetine. In the 5-HT2A receptor the G/G genotype of the polymorphism 1438 G/A shows adverse effects such as severe nausea with fluoxetine and paroxetine. The SLC6A4 gene has three polymorphisms. The 5-HTTLPR in which the s / s has reduced response to SSRIs, unlike the /L genotype which features superior response to Fluoxetine. In RS25531 polymorphism allele G has decreased response to AD. Finally the STin2, 10/12 repetitions has decreased response to SSRI.

The phase I and phase II metabolizing enzymes are also involved in the AD response, and the CYP2D6 enzyme is the most important because it is responsible for most of the AD metabolism. More studies are needed to support all current investigations in order to create a pattern of response to the most important genetic polymorphisms.

Key Words: Pharmacogenetics; Polymorphism; Postpartum Depression; Serotonin;

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	1
ABSTRACT	2
ÍNDICE DE FIGURAS	5
ÍNDICE DE TABELAS	6
LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
I. INTRODUÇÃO.....	9
II. A DEPRESSÃO PÓS-PARTO.....	13
II.1. ETIOLOGIA & FISIOPATOLOGIA DA DPP	14
II.2. SINTOMATOLOGIA	16
II.3. TRATAMENTO	17
III. AMAMENTAÇÃO E OS ANTIDEPRESSIVOS.....	21
III.2. ANTIDEPRESSIVOS.....	24
III.3. MONITORIZAÇÃO.....	27
III.4. SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA.....	27
IV. FARMACOGENÉTICA	29
IV.1. VIA DE SEROTONINA	29
IV.2. TRIPTOFANO (TPH)	32
IV.3. RECEPTORES DE SEROTONINA	34
IV.3.1. 5-HT1A	35
IV.3.2. 5-HT2A	37
IV.4. PROTEÍNA TRANSPORTADORA DE SEROTONINA (5-HTT)	38
IV.5. FACTOR NEUTROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF).....	40
IV.6. ENZIMAS METABOLIZADORAS DE FASE I.....	42
IV.6.1. CYP2D6	43
IV.6.2. CYP2C19 & CYP1A2.....	44
IV.7. ENZIMAS METABOLIZADORAS DE FASE II	46
V. CONCLUSÃO.....	49

BIBLIOGRAFIA 53

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1: Síntese de Serotonina	30
Fig. 2: Clico da 5-HT na fenda sinaptica	31
Fig. 3: Metabolismo da sertralina	48

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Sintomas de DPP	17
Tabela 2: Benefícios da amamentação para a mãe	21
Tabela 3: Benefícios da amamentação para o bebê	22
Tabela 4: Factores que influenciam a passagem de fármacos para o leite materno.	23
Tabela 5: Concentração relativa dos AD que passa para o bebê	26
Tabela 6: Consequências para o recém-nascido exposto a antidepressivo durante a gravidez.....	28
Tabela 7: Polimorfismos na via de 5-HT e as suas consequências.....	41
Tabela 8: Alteração nas enzimas de metabolização, consequências na sua actividade e frequência.	45
Tabela 9: Principais enzimas de fase I metabolizadoras dos fármacos AD.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT: Serotonina

5-HTT: Proteína Transportadora de Serotonina

AD: Antidepressivo

ADT: Antidepressivo Tricíclico

BDNF: Factor Neurotrófico Derivado Do Cérebro

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

DPP: Depressão Pós-parto

HHA: Hipófise-Hipotálamo-Adrenal

HHT: Hipófise-Hipotálamo-Tiroide

IMAO: Inibidor da Monoxidase

IRSN: Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina

MI: Metabolizador Intermédio

ML: Metabolizador Lento

MR: Metabolizador Rápido

MT: Monitorização Terapêutica

MU: Metabolizador Ultra Rápido

NE: Noradrenalina

OMS: Organização Mundial de Saúde

OT: Oxitocina

SAN: Síndrome de Abstinência Neonatal

SL6A4: Gene que Codifica para a Proteína Transportadora de Serotonina

SNC: Sistema Nervoso Central

SNP: Polimorfismo de nucleótido único

TPH: Triptofano Hidroxilase

I. INTRODUÇÃO

Nesta monografia será abordado o tema da depressão pós-parto (DPP), procurámos definir os conceitos da depressão durante a gravidez e na amamentação, em que ambas correspondem à depressão pós-parto. Nesta análise verificámos que o tratamento está relacionado com a neurotransmissão da 5-HT e toda a sua via, estando os fármacos implicados no processo de neurotransmissão de 5-HT. Iremos abordar o papel da 5-HT tanto na fisiopatologia da DPP como no seu tratamento e como consequência desse tratamento pôr em evidência as variabilidades genéticas de cada indivíduo para analisar. A escolha deste tema prendeu-se com o interesse pela farmacogenética ligada às alterações fisiológicas e bioquímicas da grávida.

Outrora a gravidez e a fase pós-parto eram consideradas um período de bem estar e felicidade para as mulheres, era impensável considerar que transtornos mentais se podiam desenvolver nesta altura. Actualmente os estudos demonstram o oposto, que durante a gravidez e até um ano após o parto é o período mais propício a desenvolver depressão (Couto et al., 2015). Além da DPP também nesta fase se podem desenvolver patologias como a ansiedade, psicose, e o *baby blues*. O *baby blues* é o estado menos preocupante, acontece dentro de uma semana após o parto e tem duração de poucos dias. A psicose é a patologia mais preocupante, mas felizmente a menos prevalente (O'Hara & Wisner, 2014).

A DPP tem início ao longo do primeiro ano após o parto, a origem é multifactorial, sendo várias as hipóteses que têm vindo a ser estudadas como possíveis causas (Fiorelli et al., 2015). O tratamento deve iniciar-se o mais rápido possível, com o objectivo de minimizar as repercussões possíveis, tanto para a mãe como para o bebé. Os vários grupos de antidepressivos utilizados são: antidepressivos triciclicos (ADT), inibidores da monoaminoxidase (IMAO), inibidores selectivos da recaptção de serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), sendo o grupo mais utilizado os ISRS (Hirst & Moutier, 2010; Pussi, F. D. & Audi, 2000). Com o início do tratamento a decisão de amamentação tem de ser tomada consoante os benefícios da alimentação exclusiva e os malefícios que os AD possam eventualmente trazer ao bebé (Figueiredo, Dias, Brandão, Canário, & Nunes-costa, 2013).

A via metabólica da serotonina engloba a síntese, captação, exocitose e recaptção citoplasmática ou degradação. Os AD actuam algures ao longo desta via (Nadal-Vicens,

Chyung, & Turner, 2009). O TPH tem um papel importante na síntese de 5-HT, este apresenta um polimorfismo de nucleótido único (SNP), em TPH1 218A>C rs1800532, que está associado com a diminuição da síntese de 5-HT, demonstrando ter influência no tratamento da DPP (Lee et al., 2009). No gene TPH2 está identificado um polimorfismo funcional 1463 G>A, que tem como consequência alteração dos níveis de produção de 5-HT (Ma et al., 2015; A. Serretti, Drago, & Liebman, 2009).

Os receptores serotoninérgicos podem modular a actividade de alguns AD através da regulação dos níveis de 5-HT na fenda sináptica (Nadal-Vicens et al., 2009). Será explorado o polimorfismo denominado rs6295 (1019C/G), sendo que este é associado à depressão em vários estudos (Reynolds, Arranz, Templeman, Fertuzinhos, & San, 2006; Samuels et al., 2016). Em relação ao receptor 5-HT_{2A}, apresenta três variações na região de codificação implicados na resposta antidepressiva: 102T>C (rs 6313), 1438G>A (rs6311) e 1420C>T, abordaremos ainda as alterações em 5-HT_{3A} (A. Serretti et al., 2009).

O gene SLC6A4 que codifica a proteína transportadora de serotonina (5-HTT), é um alvo de interesse em farmacogenética dos antidepressivos porque é o principal local de acção de muitos fármacos. Existem 3 polimorfismos principais conhecidos, 5-HTTLPR, rs25531 e STin.2. A variante mais estudada, 5-HTTLPR *degenerate repeat polymorphic*, é um polimorfismo bialélico apresentando um alelo longo (L) com 16 repetições e um alelo curto (s) com 14 repetições, localizado na região promotora do gene SLC6A4 (Khabour, Amarneh, Bani Hani, & Lataifeh, 2013; Kohen et al., 2009). Outro polimorfismo é um SNP rs25531 que está localizado imediatamente a montante de 5-HTTLPR, é um polimorfismo funcional em que o alelo L reduz a transcrição do gene de SLC6A4. Tanto rs25531 como 5-HTTLPR influenciam os níveis de expressão do gene SLC6A4 (Couto et al., 2015; Kohen et al., 2009; A. Serretti et al., 2009). Um terceiro polimorfismo é composto por um número variável de segmentos de repetições em cadeia (VNTR), regra geral 9, 10 ou 12 repetições no intrão 2 (STin2). Tanto o alelo 9 como o 12 repetições têm sido ligados a uma melhor transcrição de SLC6A4 em comparação com o alelo de 10 repetições (Kohen et al., 2009; Smits et al., 2004).

Os níveis séricos de BDNF (factor neurotrófico derivado do cérebro) diminuem durante um episódio depressivo e voltam ao normal após o tratamento antidepressivo. O polimorfismo Val66Met será abordado por ser o mais importante quando falamos de BDNF (Tatham, Hall, Clark, Foster, & Ramasubbu, 2016).

Uma vez que todos os antidepressivos são compostos altamente lipofílicos, estão sujeitos a uma extensa metabolização no corpo antes de serem excretados, e por isso também abordaremos as alterações nas enzimas de metabolização de fase I e de fase II. Os indivíduos podem ser classificados como metabolizadores lentos (ML), intermediários (MI), rápidos (MR) ou ultra-rápidos (MU) (A. Serretti et al., 2009; van der Weide & Hinrichs, 2006).

O gene CYP2D6 é considerado o mais polimórfico. Em ML, substratos da CYP2D6 são metabolizados a uma taxa reduzida e por conseguinte, as concentrações do fármaco no plasma são mais elevadas. Cinco alelos mutantes associados a este fenótipo são a CYP2D6 * 3, * 4 e * 5 * 9 e * 10. No fenótipo MU verifica-se um aumento da taxa de metabolismo do fármaco, sendo que este requer uma dose mais elevada do que a recomendada para atingir uma concentração terapêutica de fármaco no plasma. Abordaremos ainda a actividade da CYP2C19 e da CYP1A2 (Gressier, Verstuyft, Hardy, Becquemont, & Corruble, 2015; Haufroid & Hantson, 2015; van der Weide & Hinrichs, 2006).

Os fármacos também sofrem metabolismo por vias não CYP, como o difosfato de uridina glucuronosiltransferase (UGT) e N-acetiltransferase, que são enzimas de fase dois do metabolismo. Até à data, 17 UGTs humanos foram identificados e classificados em duas famílias distintas (UGT1 e UGT2). O papel de UGT2B10 na N-glucuronidação em ADTs será analisada e comparada com a de UGT1A4 (Deligiannidis, Byatt, & Freeman, 2014; Zhou, Guo, Linnenbach, Booth-genthe, & Grimm, 2010).

II. A DEPRESSÃO PÓS-PARTO

A gravidez é um período de extremas mudanças na vida de uma mulher. Durante esta fase o corpo está sujeito a várias alterações físicas, biológicas, psicológicas e hormonais, todas devem ser vigiadas e controladas, pois quando não são bem geridas podem proporcionar graves problemas de saúde (ScharDOSim & Heldt, 2011). Durante a gravidez e a fase pós-parto (um ano a contar após o parto) há um aumento do risco de desenvolver DPP, sendo este o momento o mais provável de uma mulher desenvolver esta patologia (Sanjuán et al., 2008). A depressão pode ocorrer durante a gravidez (pré-parto), ou depois do parto (pós-parto) podendo iniciar-se cerca de seis semanas após o mesmo (Meltzer-Brody & Jones, 2015).

Além da DPP, existem outras desordens psicológicas que podem afectar a mulher na gravidez, entre elas, o *baby blues*, a depressão e a psicose (Zaers, Waschke, & Ehlert, 2008). A mais prevalente, mas também menos preocupante, é o *baby blues* que pode atingir entre 50% a 70% das mulheres. Não é um estado preocupante a nível clínico e deve ser diferenciado do início da sintomatologia da DPP. É caracterizado por um curto período de emoções frágeis que geralmente ocorrem entre o segundo e o quinto dia após o parto, o seu pico dá-se por volta do quarto dia e tem remissão espontânea na grande maioria das vezes ao fim de dez a catorze dias após o parto (O'Hara & Wisner, 2014; Schmidt, Piccoloto, & Müller, 2005).

Das patologias mencionadas anteriormente, a psicose é a mais preocupante, mas ao mesmo tempo é a menos prevalente, pois pode ocorrer entre um a dois casos por cada mil partos. Tem início entre dois a três semanas após o parto e é caracterizada por alucinações, desorganização do pensamento e manias graves. Das três é a patologia mais grave e requer atenção médica máxima (ScharDOSim & Heldt, 2011).

A DPP atinge cerca de 10% a 15% das mulheres embora a sua prevalência não seja consensual e constitui uma das doenças mais preocupantes da sociedade (Pinsonneault et al., 2013; Sanjuán et al., 2008). A DPP afecta tanto a saúde da mãe como o desenvolvimento físico e cognitivo do bebé, acabando por inevitavelmente afectar toda a família à sua volta (da Silva Moraes et al., 2006). Tem início durante o primeiro ano após o parto, sendo que a maior probabilidade se verifica entre a quarta e a oitava semana, período onde ocorre a maior variação hormonal na mulher aumentando a

vulnerabilidade para a DPP. A sua intensidade máxima dá-se às 26 semanas (da Silva Moraes et al., 2006; Schmidt et al., 2005).

A depressão pode ocorrer antes do parto, ainda na fase de gravidez (pré-parto), sendo a prevalência para este acontecimento cerca de 5% a 25%. Ao desenvolver-se depressão pré-natal o risco de DPP está aumentado, além de outros riscos para a gravidez, bem como o parto prematuro, restrição de crescimento fetal, pré-eclampsia e morte fetal (Vladar, Lee, Stearns, & Axelrod, 2015).

II.1. ETIOLOGIA & FISIOPATOLOGIA DA DPP

A etiologia da DPP é considerada multifactorial e ao longo das últimas décadas são várias as hipóteses que têm vindo a ser estudadas com o intuito de novas descobertas. Entre as inúmeras hipóteses, as mais importantes são as mudanças hormonais, a nível da glândula tiróide, do cortisol, estradiol e as desregulações no neurotransmissor serotoninérgico causadas por alterações genéticas (Fiorelli et al., 2015).

A flutuação hormonal presente na gravidez e no parto aumenta a predisposição de DPP, pois as alterações dos níveis hormonais desempenham um papel importante no processamento da emoção, excitação e cognição. Durante a gravidez, os níveis de estradiol (principal hormona sexual feminina) aumentam 100 vezes, e após o parto diminuem abruptamente nos primeiros dias (O'Hara & Wisner, 2014). O curto espaço de tempo entre a queda hormonal após o parto e o início dos sintomas depressivos, é sugestivo de ligação entre ambos (Pio, 2015). Dados recentes mostram que a diminuição nos níveis de estradiol observados durante o período pós-parto está associada aos níveis aumentados do transportador de serotonina no neocórtex das mulheres, aumentando assim o nível de 5-HT (Moura, Canavarro, & Figueiredo-Braga, 2016). A hipótese da associação entre o hipogonadismo (produção de hormonas sexuais diminuída) e a DPP tem vindo a ser estudada e há indícios dessa associação, contudo esta tem sido contestada por muitos outros autores. Mais estudos são necessários para comprovar as descobertas anteriores (S. Kim et al., 2014).

O eixo hipotálamo-hipófise-tiroide (HHT) sofre alterações durante a gravidez, sendo o hipotiroidismo um factor de risco para os transtornos depressivos. Há evidências clínicas da descoberta destas desregulações no eixo HHT em pacientes que

apresentam depressão. A hipótese proposta é de que as mulheres que experienciam depressão pós-parto podem apresentar concentrações mais baixas de tiroxina (T4) e valores superiores de triiodotironina (T3) no final da gravidez. Mas ao longo deste período os níveis de T3 e T4 livres encontram-se ligeiramente aumentados e a TSH regra geral permanece estável. (Pedersen et al., 2007).

Durante a gestação também os níveis de estrogénio e progesterona chegam a aumentar 10 vezes, voltando ao normal até 72 horas após o parto. Estas alterações são demasiado bruscas para uma mulher que seja mais vulnerável (Werner, Miller, Osborne, Kuzava, & Monk, 2015). O estrogénio aumenta em cerca de 150% a globulina de ligação de tiroxina (TBG) e conseqüentemente, há um aumento de tiroxina (T4) em circulação. Há evidências de que os níveis elevados de estrogénio e progesterona durante a gravidez alteram o equilíbrio no eixo HHT (Pedersen et al., 2007; Pio, 2015).

Os níveis de cortisol sofrem um aumento gradual após a formação do feto, no final da gravidez verifica-se um aumento de 2 vezes quando comparado aos valores normais. Esta hormona é produzida pela glândula supra-renal causando hiperactividade do eixo hipófise-hipotálamo-adrenal (HHA) (Iliadis et al., 2015; S. Kim et al., 2014). Tanto a hiporegulação como a hiperegulação do eixo HHA podem desenvolver e/ou agravar a DPP (S. Kim et al., 2014; Moura et al., 2016).

A amamentação pode ser benéfica no combate à desregulação do eixo HHA e aos conseqüentes sintomas, sendo que os níveis de cortisol diminuem em mulheres que amamentam (S. Kim et al., 2014). Mulheres com DPP mostram a função do eixo HHA anormal, como hipersecreção de cortisol e secreção diurna diminuída de cortisol, possivelmente em resposta às alterações hormonais na gravidez (Moura et al., 2016).

Além dos distúrbios hormonais, a influência dos processos de inflamação têm sido estudados como possível hipótese de causa da DPP. Há evidências de que algumas pessoas com depressão apresentam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (incluindo IL-1, IL-6 e TNF- α). Contudo ainda é necessária mais investigação para esclarecer a ligação dos processos inflamatórios e a DPP. Como existem pessoas sem indícios de depressão que têm níveis de citocina elevados e pessoas com depressão com níveis diminuídos, a hipótese é que apenas subgrupos de pessoas com depressão têm sensibilidade aos sinais pró-inflamatórios (Osborne & Monk, 2013).

As citocinas induzem alterações nos receptores de 5-HT, nomeadamente citocinas de indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), uma enzima responsável pela activação do catabolismo do TPH. Sendo que o TPH está envolvido na síntese de serotonina, a activação das citocinas reduzem os níveis de triptofano no plasma aumentando a susceptibilidade de desenvolver DPP. Vários estudos demonstram que a administração terapêutica de citocinas provoca uma elevada percentagem de pacientes que experienciam sintomas depressivos associados com alterações no metabolismo da serotonina (Osborne & Monk, 2013).

As alterações hormonais acompanhadas das fisiológicas são de extrema importância no desenvolvimento da DPP (Werner et al., 2015). Em relação às alterações fisiológicas, as principais são as que ocorrem ao nível do triptofano no plasma, estas aumentam a vulnerabilidade de uma mulher desenvolver sintomas depressivos (Sanjuán et al., 2008). A influência das alterações na enzima TPH serão abordadas em mais promenor no capítulo 5.

II.2. SINTOMATOLOGIA

O quadro clínico da DPP é variável, apresenta alterações físicas, cognitivas e comportamentais. Consoante a gravidade de todas estas alterações a DPP pode ser classificada numa escala de depressão ligeira a grave (Schardosim & Heldt, 2011). Os sintomas que afectam a DPP são na sua maioria iguais aos da depressão não pós-parto, excepto os que estão directamente relacionados com o bebé. Os principais sintomas estão descritos na tabela 1 (Meltzer-Brody & Jones, 2015; Schardosim & Heldt, 2011; Schmidt et al., 2005).

Tabela 1: Sintomas de DPP. Adaptado de (da Silva Moraes et al., 2006)

<u>Sintomas</u>
Alteração do Sono
Alterações Gastrointestinais
Cefaleias
Choro Fácil e Constante
Desanimo Persistente
Diminuição da Líbido
Diminuição do Apetite
Erupções Vaginais
Ideação Suicida ou Filicida, Medo de Magoar o Filho
Sentimentos de Culpa
Tristeza

A maioria das mulheres afectadas pode ter sintomas durante seis meses, e 25% durante um ano caso não recebam tratamento. Os transtornos de humor não tratados estão associados a riscos de saúde para a mãe e para o feto/bebé. Em relação às grávidas com depressão prévia se interromperem o AD têm uma grande probabilidade de ter uma recaída. Por sua vez o risco de recorrência da DPP é cerca de 25% (Deligiannidis et al., 2014). O suicídio durante a gravidez ou durante o período pós-parto é de extrema importância, não só devido à gravidade da situação mas também devido à sua prevalência que está entre os 2,6%. Nos Estados Unidos é a quinta maior causa de morte em mulheres grávidas (Melville, Gavin, Guo, Fan, & Katon, 2010).

II.3. TRATAMENTO

O medicamento certo, na dose certa, dada no momento certo, para o paciente certo. Este princípio é particularmente importante para os medicamentos com janelas terapêuticas estreitas, como é o caso dos fármacos administrados a grávidas devido a todas as alterações que estas sofrem que influenciam tanto a eficácia dos fármacos, como os seus efeitos adversos (Haas, 2014).

A depressão é classificada através dos desequilíbrios do sistema dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico. Ao longo do tempo muitas classes de antidepressivos foram introduzidas no mercado, com o objectivo de aumentar a concentração de serotonina na fenda sináptica. Por volta de 1950 a isoniazida e o seu derivado iproniazida eram utilizadas no tratamento da tuberculose, verificou-se que os doentes medicados apresentavam sinais de melhoria em relação ao humor devido ao facto destes fármacos inibirem a monoamina oxidase. Iproniazida tornou-se posteriormente o primeiro fármaco a ser comercializado especificamente como um ADT (Levine & Ruha, 2014).

O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível de modo a diminuir as possíveis repercussões para o feto/bebé e para a mãe. As possíveis passagens de fármaco pela barreira mamária e placentária devem estar sempre presentes aquando da escolha do AD (Reefhuis et al., 2015). Existem vários grupos terapêuticos efectivos na depressão, entre eles os antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores selectivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da moniaminoxidase (IMAO), e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) (Hirst & Moutier, 2010; Pussi, F. D. & Audi, 2000).

Uma resposta efectiva por parte dos AD pode demorar cerca de 4 a 6 semanas após o início do tratamento, durante este periodo de “latência” pode eventualmente ocorrer um aumento de ansiedade, verificando-se o oposto do efeito terapêutico. Como estratégia terapêutica pode-se conjugar o AD com um ansiolítico temporário (D. Kim, Epperson, Weiss, & Wisner, 2014; Welford et al., 2016).

Consoante os benefícios e os riscos que a toma de AD traz para o feto/bebé a decisão de iniciar a terapêutica deve ser tomada, contudo o uso de AD é recomendado para a DPP moderada a grave. Neste sentido destacam-se os ISRS nomeadamente a sertralina e a paroxetina, por demonstrarem níveis indetectáveis no plasma do bebé, ao contrário da fluoxetina e do citalopram (Hirst & Moutier, 2010; Mendoza B. & Saldivi, 2015). Os ISRS são a primeira linha no tratamento farmacológico da DPP, devido ao seu perfil seguro em relação aos seus efeitos adversos e à segurança do mesmo em relação à overdose quando comparando com outros grupos terapêuticos. Além disso, os ISRS são o grupo terapêutico mais prescrito de AD (De Crescenzo, Perelli, Armando, & Vicari, 2014; Forsberg, Naver, Gustafsson, & Wide, 2014; Hirst & Moutier, 2010; D. Kim et al., 2014). O mecanismo de acção dos ISRS passa pela inibição da recaptação de

serotonina no neurónio pré-sináptico depois desta ser libertada, havendo assim maior acumulação da mesma (Patetsos & Horjales-Araujo, 2016).

Cerca de 35% dos pacientes que tomam ISRS não chegam a obter resposta, muitas vezes é necessário o ajuste da dose devido às diferenças metabólicas. Em situações mais complicadas é possível aliar ao AD, estabilizadores de humor, benzodiazepinas ou antipsicóticos. Sob o risco de haver remissão, a terapia deve ser constante pelo menos durante nove a doze meses após o desaparecimento dos sintomas (D. Kim et al., 2014).

Há uma preocupação quando se fala de ISRS durante a gravidez, para as malformações congénitas, nomeadamente o pé boto. É uma má formação estrutural que ocorre quando os membros inferiores não conseguem rodar correctamente. A prevalência do pé boto estrutural é cerca de um por cada mil nascimentos. A toma de sertralina no primeiro mês aumenta em duas vezes o risco de pé boto, e esse risco é ainda maior com o uso de paroxetina. Dentro dos ISRS temos a sertralina, paroxetina, fluoxetina, citalopram, escitalopram e fluvoxamina (Mahsa M Yazdy, Allen A Mitchell, Carol Louik, 2014).

IRSN também são usados durante a gravidez com efeitos semelhantes aos ISRS (Forsberg et al., 2014). São uma família de antidepressivos que inibem a recaptção de serotonina e de noradrenalina (Sansone & Sansone, 2014). Inclui quatro tipos de fármacos (venlafaxina e o metabolito desvenlafaxina, duloxetina e milnaciprano), que actuam por aumento da concentração sináptica de serotonina e noradrenalina, o mecanismo é semelhante aos ISRS mas não são específicos para a serotonina (Kanner, 2013). Em relação à venlafaxina não há evidências de que haja malformações associadas à toma deste fármaco, há apenas no primeiro trimestre risco de anecefalia, fenda palatina, gastrosquise e algumas malformações cardíacas (Forsberg et al., 2014; Yonkers, Blackwell, & Forray, 2014).

Na década de 1950, imipramina tornou-se o primeiro ADT utilizado para o tratamento da depressão e continuou a ser usado até ao aparecimento dos ISRS. Actualmente os ADT são fármacos de segunda linha na terapia antidepressiva, estes inibem a recaptção de monoamina (Levine & Ruha, 2014). A passagem de ADT para a placenta é de 60% dos níveis séricos maternos, e são conhecidos riscos de malformações (Yonkers et al., 2014). Estes estão referenciados como potenciadores dos pensamentos suicidas no início do tratamento, pois verifica-se uma melhoria na

patologia sendo que o doente fica mais enérgico e menos prostrado, tendo mais energia para realizar os seus pensamentos suicidas que já se encontram presentes (Pussi, F. D. & Audi, 2000).

A monoamina-oxidase (MAO) está localizada na membrana mitocondrial externa e é responsável pela desagregação de catecolaminas citoplasmáticas. Tipo A (MAO-A) desamina principalmente serotonina e norepinefrina; tipo B (MAO-B) desamina principalmente tiramina. Em relação aos IMAO's não há muita informação sobre os efeitos da sua exposição a longo prazo no sistema nervoso central na criança, não sendo uma classe de fármacos muito utilizados (Levine & Ruha, 2014).

O papel da oxitocina (OT) no tratamento de depressão pós-parto tem sido um tópico de interesse crescente (S. Kim et al., 2014). A OT é uma hormona neuropeptída conhecida pelo seu envolvimento no processo de ejeção do leite durante a lactação, OT tem sido recentemente relacionada com a fisiopatologia de várias desordens psiquiátricas. Vários estudos forneceram evidências de uma relação entre OT e o comportamento durante a maternidade. Além do potencial terapêutico que a OT apresenta para uma grande variedade de condições psiquiátricas, a atenção é cada vez mais dirigida para a sua intervenção no tratamento da DPP (Moura et al., 2016).

III. AMAMENTAÇÃO E OS ANTIDEPRESSIVOS

A Organização Mundial de Saúde, a Comissão Europeia da Saúde Pública, e a Academia Americana de Pediatria recomendam a amamentação exclusiva com leite materno nos primeiros seis meses de vida do bebé (Figueiredo et al., 2013; Haroon, Das, Salam, Imdad, & Bhutta, 2013). Em 2001, a Assembleia Mundial da Saúde aprovou a alimentação exclusiva até aos seis meses de idade, e posteriormente a iniciação de alimentos sólidos que são introduzidos lentamente até um ano de idade, contudo esta introdução deve ser acompanhada pela amamentação até ao fim deste percurso (Binns & Lee, 2014).

Dados recentes mostram que a prevalência da alimentação com leite materno exclusivo nos países em desenvolvimento aumentou de 33% em 1995 para 39% em 2010. Falta de conhecimento, pouca quantidade de leite, e tempo reduzido de baixa pós-parto, são os motivos mais prováveis para a baixa percentagem de mães a amamentar durante o tempo aconselhado (Haroon et al., 2013).

São vários os benefícios da amamentação exclusiva, actualmente a maioria das mães têm conhecimento destes benefícios, contudo estudos demonstram que mães deprimidas tendem a amamentar menos ou por menor tempo que as não deprimidas (Figueiredo et al., 2013). Há muitos benefícios documentados para alimentação com leite humano, e o acto de amamentar, tanto para a mãe como para o bebé, os quais estão demonstrados na tabela 2 e 3 (Ryan & Hay, 2015).

Tabela 2: Benefícios da amamentação para a mãe. Adaptado de (Figueiredo et al., 2013)

<u>Benefícios da amamentação para a mãe:</u>
↓ da Pressão Sanguínea
↓ do Risco de Cancro da Mama
↓ do Risco de Cancro do Ovário
Melhoria do Sono
Resposta Atenuada ao Stress

Tabela 3: Benefícios da amamentação para o bebé. Adaptado de (Ryan & Hay, 2015)

<u>Benefícios da amamentação para o bebé</u> (Redução do risco de):
Diabetes Mellitus
Doenças Atópicas
Doença Celíaca
Doença Inflamatória Intestinal
Enterocolite Necrosante
Infecções Gastrointestinais
Infecções Respiratórias
Leucemia
Obesidade
Otite Média
Síndrome da Morte Súbita Infantil

Ao longo das últimas décadas o uso de AD em grávidas tem aumentado constantemente. Na Dinamarca verifica-se um aumento do uso de AD, em 1997 0,2% das mulheres tomavam AD, e em 2010 esse uso aumentou para 3,2% (Forsberg et al., 2014; Yonkers et al., 2014). O pico de prevalência do uso de AD ocorre no primeiro trimestre de gravidez, muito devido às gravidezes inesperadas, em que as mulheres já tomam AD anteriormente, este valor diminui no segundo trimestre e aumenta novamente perto do parto (Yonkers et al., 2014). As incertezas dos malefícios dos AD durante a gestação influenciam a percepção da segurança do seu uso durante a mesma (Reefhuis et al., 2015).

Em relação à amamentação em Portugal, estão descritas prevalências entre 33% e 54,5% nos primeiros três meses após o parto, e prevalências inferiores a 30% ao longo dos primeiros seis meses de vida do bebé (Gon, 2015). A decisão de tomar medicação durante a amamentação é uma fonte de intensa ansiedade e angústia para a mãe, requer orientação e recomendações por parte dos profissionais de saúde (Meltzer-Brody & Jones, 2015). Dependendo da necessidade, as mulheres a amamentar podem ser expostas a medicação quer a longo ou a curto prazo, dependendo também da condição ser aguda ou crónica (Chad, Pupco, Bozzo, & Koren, 2013; H. C. Sachs, 2013).

Não existem estudos sobre a excreção de fármacos pelo leite, ou da extensão dessa excreção, e quando a informação está disponível é limitada aos estudos com animais. Sabe-se que a maioria não é excretada ou é em quantidades insignificantes, mesmo assim muitas mulheres são aconselhadas a não tomar fármacos nesta fase. Os fármacos e substâncias que são ingeridos pela mãe sofrem difusão passiva entre o leite e o sangue (Chad et al., 2013; H. C. Sachs, 2013). São vários os factores que influenciam a passagem do fármaco para o leite materno através da barreira mamária, como indica a tabela 4.

Tabela 4: Factores que influenciam a passagem de fármacos para o leite materno. Adaptado de (Chaves, Lamounier, & César, 2007; Pinheiro, Bogen, Hoxha, Ciolino, & Wisner, 2015).

<u>Factores que influenciam a passagem de fármacos para o leite materno:</u>
Biodisponibilidade
Capacidade de Ligação às Proteínas
Concentração plasmática materna
Grau de Ionização
Lipossolubilidade
Peso Molecular
pH
Solubilidade
Taxa de Absorção
Volume de Distribuição

Em particular a ligação às proteínas, tem um impacto significativo na passagem de fármacos para o leite materno. Fármacos ligados são menos susceptíveis de ser transferidos para leite. A sertralina é 98% ligada às proteínas do plasma, reduzindo assim a probabilidade de transferência, sendo então uma das primeiras escolhas terapêuticas na DPP quando a mãe amamenta (Pinheiro et al., 2015).

A idade do lactente é uma variável de extrema importância com bastante peso aquando da escolha do AD durante a lactação. Quanto mais novo o bebé, mais imatura é a barreira hematoencefálica, tendo assim os fármacos maior possibilidade de chegar ao

sistema nervoso, e provocar efeitos adversos graves. Em menores de 2 meses o risco é cerca de 78%, enquanto que para maiores de 6 meses essa probabilidade passa para apenas 4%. A diferença de probabilidade de desenvolver efeitos adversos deve-se também ao facto do aumento da maturidade metabólica hepática (Chaves et al., 2007; Habal, 2014). Segundo Chaves, Hale classifica o risco de efeitos adversos para o lactente segundo a idade como: baixo risco (6 a 18 meses), risco moderado (2 a 6 meses) e alto risco (prematuros, recém-nascidos, lactentes clinicamente instáveis ou com função renal debilitada) (Chaves et al., 2007).

A fraca capacidade da mãe metabolizar ou excretar o fármaco podem aumentar a quantidade do mesmo que passa para o lactente. Assim, cuidado especial deve ser tomado ao prescrever medicamentos a mulheres com doenças hepáticas ou renais. A via pela qual o fármaco é administrado também tem importância, muitos fármacos administrados topicamente ou inalados não atingem níveis plasmáticos significativos (Chaves et al., 2007).

A interrupção da amamentação não deve ser defendida, excepto em situações de toxicidade conhecida do fármaco para a criança e/ou em todos os casos de doença grave para a mãe (Habal, 2014). Para as mulheres que escolhem amamentar, a maioria dos antidepressivos são de baixo risco. Baseado em dados clínicos, existem poucos resultados adversos relatados com antidepressivos e amamentação, com excepção dos inibidores da monoamina oxidase para os quais não há dados (D. Kim et al., 2014). Os factores de decisão de iniciar um AD incluem, a necessidade da medicação, a quantidade de fármaco excretado no leite humano, o grau de absorção oral do filho durante a amamentação, os efeitos adversos potenciais e a idade da criança (G. S. Sachs et al., 1994).

III.2. ANTIDEPRESSIVOS

Não há muitos dados em relação à segurança dos AD em mulheres grávidas, pois estas são excluídas dos ensaios clínicos, os dados que existem são obtidos principalmente a partir de estudos em animais, e relatos pessoais (G. S. Sachs et al., 1994).

Os ISRS são a terapêutica de primeira linha para uma mulher com DPP a amamentar (Chad et al., 2013; Chiba et al., 2015). São geralmente bem tolerados

durante a lactação, mas dentro deste grupo há dois fármacos menos desejáveis devido à sua acumulação no leite, a fluoxetina, porque tem um tempo de semi-vida longo, e citalopram, devido ao elevado potencial de concentração no leite materno (Meltzer-Brody & Jones, 2015). Apesar dos ISRS apresentarem um bom perfil de segurança no início da gravidez, há riscos para crianças expostas a estes fármacos no final da mesma. Há indicação de que os ISRSs estão associados ao risco de induzir malformações congénitas, esse risco ronda os 1% a 3% (G. S. Sachs et al., 1994).

A sertralina é um fármaco de primeira linha para mulheres que amamentam, pois apresentam níveis baixos no plasma do bebé, bem como poucos efeitos adversos documentados (Pinheiro et al., 2015). Os níveis de noratriptilina, paroxetina e sertralina durante a lactação não foram detectados no plasma de 57 bebés. Têm sido reportados alguns efeitos adversos devido à passagem pela barreira mamária por parte da fluoxetina, citalopram e, o-desmetilvenlafaxina. Os sintomas incluem irritação, falta de apetite e problemas de sono, entre outros, contudo não há certezas de que a causa sejam os AD. A DPP deve ser tratada com farmacoterapia, e não é necessário evitar a amamentação que tantos benefícios tem para a mãe e para o bebé (Chad et al., 2013).

A capacidade da criança para absorver, desintoxicar e excretar o fármaco determina a concentração do mesmo no soro. Foi avaliado o genótipo infantil do citocromo P450 para avaliar o impacto sobre o metabolismo nos fármacos. Os níveis de sertralina de seis pares de mães-filhos com genótipo CYP2D6 / CYP2C19 foram analisados e a sertralina não foi detectada no soro de qualquer das crianças expostas ao fármaco. Esta é metabolizada predominantemente pelo CYP2B6 com contribuições menores de CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 e CYP2D6, e essas múltiplas vias metabólicas melhoram a probabilidade de metabolização de fármacos eficazes para a mãe e criança, o que reforça a visão de sertralina como uma boa escolha para a amamentação (Obach, Cox, & Tremaine, 2005; Pinheiro et al., 2015).

A dose infantil relativa é um cálculo que divide a dose que passa para a criança através do leite (mg / kg / d) por dose ajustada ao peso da mãe (mg / kg / d). Uma concentração no lactente de menos do que 10% da dose ajustada ao peso materno é geralmente considerada segura em amamentação (Chad et al., 2013).

Tabela 5: Concentração relativa dos AD que passa para o bebê. Adaptado de (Chad et al., 2013)

<u>Antidepressivo</u>	<u>Concentração Relativa no</u> <u>Bebé</u>
Citalopram	3-10
Sertralina	0,5-3
Venlafaxina	6-9
Desvenlafaxina	5,5-8,1
Fluoxetina	≤ 12
Escitalopram	3-6
Mirtazapina	0,5-3
Paroxetina	0,5-3
Duloxetina	≤ 1
Fluvoxamina	≤ 2

A maioria dos antidepressivos são excretados em baixas concentrações no leite materno, como se pode verificar na tabela 5. A paroxetina e sertralina apresentam doses infantis relativamente baixas na gama de 0,5% a 3%, enquanto que a fluoxetina, venlafaxina e citalopram apresentam níveis mais elevados, e por vezes, acima do limite de 10% (Chad et al., 2013).

Há pouca evidência de que a exposição aos antidepressivos através do leite materno tenha quaisquer efeitos adversos graves em crianças. No entanto, os efeitos do desenvolvimento neurológico a longo prazo não foram adequadamente estudados. Se a depressão materna exige tratamento com farmacoterapia, em seguida, a amamentação não precisa ser evitada (Chad et al., 2013). No entanto, algumas mulheres optam por não tomar a medicação ou interromper a amamentação durante a farmacoterapia para eliminar qualquer risco de exposição do bebê ao fármaco. As decisões a respeito do uso de AD durante a amamentação deve incluir não só os riscos de exposição da medicação no bebês e/ou efeitos colaterais maternos, mas também os riscos de depressão não tratada e os benefícios da alimentação do bebê (Pinheiro et al., 2015).

III.3. MONITORIZAÇÃO

Mesmo quando os possíveis efeitos prejudiciais da medicação são levados em consideração, alguns estudos sugerem que mulheres em terapia para a DPP não devem interromper a amamentação. As hormonas da lactação, OT e prolactina têm efeitos antidepressivos e ansiolíticos, sendo a lactação associada à resposta ao stress (Figueiredo et al., 2013).

Num caso tão particular como uma grávida, ou uma mulher a amamentar, deve haver uma monitorização terapêutica (MT) quando esta é exposta a um AD, devido às alterações fisiológicas e farmacocinéticas durante a gravidez. A MT otimiza a dosagem, evita excesso de fármaco (overdose) e défice de fármaco (subterapêutica), o que pode ser muito prejudicial para a mãe e para o feto/bebé (D. Kim et al., 2014). Uma depressão não tratada durante a gravidez tem graves consequências, como o atraso no crescimento, aumento das taxas de prematuridade e baixo peso no nascimento (Meltzer-Brody & Jones, 2015).

As crianças devem ser monitorizadas antes da mãe iniciar o tratamento com AD para terem uma linha de comparação. Depois do início do tratamento a atenção deve ser dirigida para sintomas como, irritabilidade persistente, diminuição da fome e diminuição do peso, choro, agitação e vômitos e/ou sedação após alimentação (Hirst & Moutier, 2010). A monitorização dos níveis séricos não é recomendável a não ser que haja suspeita de toxicidade (D. Kim et al., 2014). Segundo Chaves, Hale, classifica os medicamentos em categorias de risco para uso durante a amamentação. Os de nível 1 (L1) são os mais seguros, enquanto que os de nível 5 (L5) são contra-indicados. Os níveis 2 (L2), 3 (L3) e 4 (L4) são considerados, respectivamente, seguros, moderadamente seguros e possivelmente perigosos (Chaves et al., 2007).

III.4. SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

Quando as mães tomam AD durante a gravidez há sempre o risco de abstinência devido à descontinuação da substância farmacológica no momento do parto. Depois do cordão umbilical ser cortado, não há entrada de substância. Se os recém-nascidos tiverem uma capacidade de diurese normal, há excreção de toda a substância, o que origina sintomas de abstinência. O quadro clínico geralmente manifesta-se ao longo das primeiras 48-72 horas de vida do recém-nascido (Mitrovic et al., 2015). A folha de

pontuação de síndrome de abstinência neonatal SAN é utilizada para avaliar os sintomas em recém-nascidos expostos a ISRS. SAN refere-se a um distúrbio neurológico, gastrointestinal e/ou respiratório por parte de um recém-nascido que foi exposto a substâncias psicotrópicas durante a gravidez (Mitrovic et al., 2015).

São vários os problemas que um bebê exposto a AD durante a gestação pode desenvolver, como se verifica na tabela 6, entre eles, a hipertensão pulmonar persistente uma condição potencialmente fatal. O risco de desenvolver esta patologia aumenta em crianças expostas a ISRS, crianças que não expostas apresentam um risco de 1,2 por cada 1000 nascimento, enquanto que para as crianças exposta vêm esse risco aumentado para 3 por cada 1000 nascimentos (Forsberg et al., 2014).

Tabela 6: Consequências para o recém-nascido exposto a antidepressivo durante a gravidez. Adaptado de (Forsberg et al., 2014; G. S. Sachs et al., 1994).

Sintomas de Abstinência
Alimentação por Sonda
Suporte Respiratório
Hospitalização Prolongada
Hipoglicemia
Irritabilidade
Ansiedade Elevada
Sucção Fraca e Descontrolada

Segundo um estudo a maioria dos recém-nascidos de mães tratadas com ISRS ou IRSN durante a gravidez são saudáveis no período neonatal. Apenas 3% desenvolveram uma síndrome de abstinência grave, e 22% desenvolve sinais de abstinência leve, os sintomas advêm principalmente do sistema nervoso central. Os sintomas maioritariamente são auto-limitados e não causam grandes problemas (Forsberg et al., 2014). Vários medicamentos têm sido utilizados para o tratamento da SAN nos recém-nascido, mas os principais fármacos utilizados são fenobarbitóina e morfina, os quais são administrados por via oral (Mitrovic et al., 2015).

IV. FARMACOGENÉTICA

A variabilidade farmacocinética, farmacodinâmica e genética influenciam o efeito final do fármaco. Durante a gravidez muitas alterações ocorrem, sendo que o fármaco pode ter a sua eficácia diminuída, e os efeitos adversos agravados devido ao excesso de substância, podendo mesmo chegar à intoxicação. A farmacogenética explora os polimorfismos presentes nos genes candidatos a promover a variabilidade interindividual na resposta aos fármacos (Aspinall, Govind, Ten Bokum, Kenny, & Lang, 2012; Haas, 2014). Na farmacogenética os genes candidatos classificam-se em genes que codificam para enzimas de metabolização de fase I, II e de acção celular (A. Serretti et al., 2009).

A via de serotonina pode estar envolvida no desenvolvimento dos transtornos depressivos, bem como influenciar a resposta antidepressiva (Zhao, Huang, Li, Han, & Kan, 2015). Estudos realizados com famílias indicam que a DPP pode ser hereditária e geneticamente diferente da depressão não pós-parto. O papel dos genes nesta patologia ainda não está totalmente claro. São vários os alvos com alterações genéticas de interesse para os AD, nesta monografia abordaremos a contribuição do TPH, dos receptores serotoninérgicos, da proteína transportadora de serotonina e do factor neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (proteínas de acção celular) (Pio, 2015; A. Serretti et al., 2009).

Também os fármacos metabolizados pelas enzimas metabolizadoras de fase I e fase II com função alterada têm maior variabilidade farmacocinética, devido às diferenças na capacidade das enzimas no fígado e no tracto gastrointestinal para realizar o metabolismo. As enzimas mais importantes são da família das CYP450, sendo as variações no gene CYP2D6 as mais relevantes no tratamento com AD (Haas, 2014; A. Serretti et al., 2009).

IV.1. VIA DE SEROTONINA

A Serotonina é uma amina neurotransmissora, sintetizada nos neurónios serotoninérgicos do sistema nervoso central, regula e sinaliza através de 13 receptores que estão distribuídos ao longo do sistema nervoso periférico e órgãos (Goldman, Glei, Lin, & Weinstein, 2011; Welford et al., 2016). 5-HT está envolvida em muitos processos fisiológicos e comportamentais, incluindo: o humor, sono e cognição, sendo

que as alterações que ocorrem no sistema serotoninérgico têm sido relacionadas com muitos distúrbios neuropsiquiátricos (Khabour et al., 2013). A 5-HT está armazenada no interior de vesículas que estão localizadas nos axónios, corpos celulares e dendritos. A via de serotonina envolve a sua síntese, captação em vesículas sinápticas, exocitose, recaptação no citoplasma ou degradação, como exemplifica a figura 2 (Nadal-Vicens et al., 2009).

5-HT é sintetizada em duas fases a partir de L-triptofano. O primeiro passo limitante é a hidroxilação catalisada pelo ferro não heme oxigenase dependente, através da enzima triptofano hidroxilase (TPH). O segundo passo limitante é a rápida descarboxilação de 5-hidroxitriptofano (5-HTP) pela enzima descarboxilase de aminoácidos aromáticos (Welford et al., 2016). A enzima TPH como podemos ver na figura 1, converte o triptofano em 5-hidroxitriptofano, a seguir, a L-aminoácido aromático descarboxilase converte o 5-hidroxitriptofano em serotonina. Essas enzimas localizam-se no citoplasma dos neurónios serotoninérgicos (Nadal-Vicens et al., 2009).

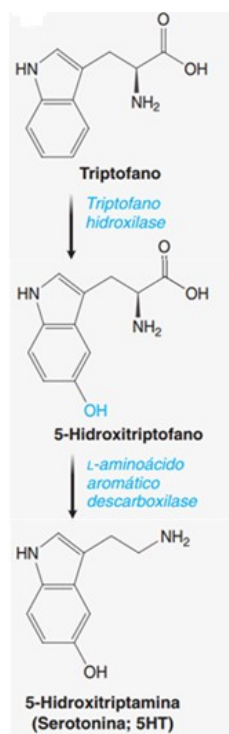


Fig. 1: Síntese de Serotonina (Nadal-Vicens et al., 2009).

Após a síntese, a 5-HT é transportada do citoplasma para o interior de vesículas sinápticas através do transportador de monoaminas vesicular, como podemos ver na figura 2, ficando armazenada nas vesículas. O armazenamento vesicular protege os neurotransmissores do catabolismo por enzimas intra-celulares. A neurotransmissão é iniciada por um potencial de ação no neurónio pré-sináptico que origina a fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática, através de um processo dependente de Ca^{2+} . Uma vez na sinapse, a serotonina pode interagir com os receptores pré-sinápticos e pós-sinápticos. A 5HT é removida da fenda sináptica por um transportador selectivo de 5HT, bem como por transportadores não-selectivos de recaptação. Os transportadores de recaptação selectiva da serotonina recaptam através da 5-HTT que se ligam à serotonina libertando-a, e tranportam de volta ao neurónio pré-sináptico (Nadal-Vicens et al., 2009; Sghendo & Mifsud, 2012).

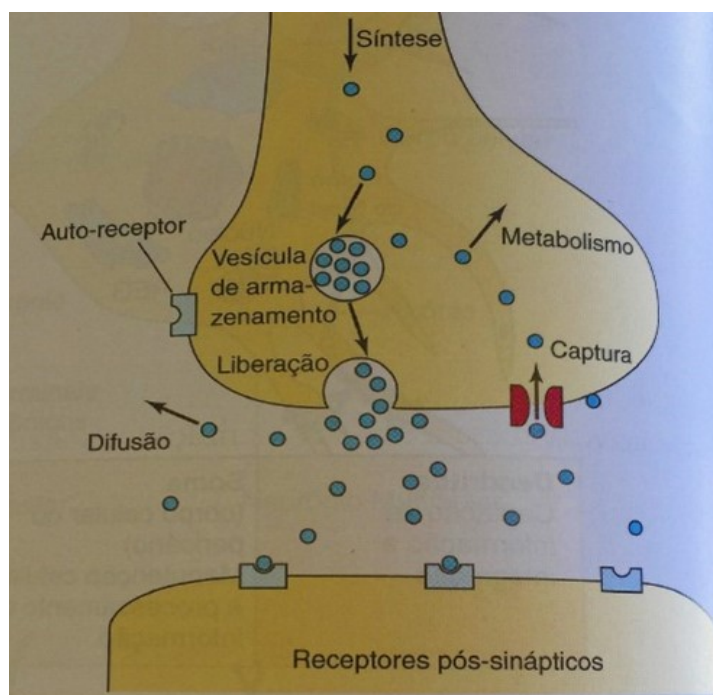


Fig. 2: Ciclo da 5-HT na fenda sináptica (Minneman & Wecker, 2005).

O potencial terapêutico dos inibidores da recaptação de 5-HT tem sido demonstrado em vários estudos (Huot, Fox, & Brotchie, 2015; Welford et al., 2016).

IV.2. TRIPTOFANO (TPH)

Vários genes ao longo da via de serotonina têm sido associados à resposta aos fármacos, incluindo o gene da triptofano hidroxilase (TPH), que actua como enzima limitante da velocidade na síntese de 5-HT, regulando assim os níveis de 5-HT. Este apresenta duas formas TPH1 e TPH2 (Khabour et al., 2013; A. Serretti et al., 2009; Zhao et al., 2015). Os sintomas depressivos podem dever-se à menor disponibilidade de TPH após o parto, pois o nível deste diminuem 15% no cérebro (Sanjuán et al., 2008).

O gene da isoforma TPH1 tem influência em várias condições psiquiátricas, sendo que as suas variações alélicas estão relacionadas com a patofisiologia da depressão. O gene TPH1 está localizado no braço longo do cromossoma 11 (11p15.3-p14) (Lee et al., 2009; Zhao et al., 2015).

218 A>C, rs1800532 é o polimorfismo mais estudado devido à sua associação com a resposta antidepressiva (Zhao et al., 2015). 218 A/C está localizado num potencial local de ligação ao factor de transcrição GATA no intrão 7, regulando o grau de actividade de transcrição TPH1, tendo a possibilidade de alterar a capacidade de factores de transcrição se ligarem à sequência de ADN. A transcrição do alelo rarp TPH1* fica condicionada, e verifica-se diminuição da síntese de 5-HT. A presença do alelo TPH1 * é associado ao défice de resposta a ISRS, mais especificamente o alelo A (Lee et al., 2009; A. Serretti et al., 2009; Zhao et al., 2015).

Em 2009 foi observada uma associação positiva entre o polimorfismo 218 A/C TPH1 e a resposta ao tratamento com citalopram em paciente coreanos com depressão. A taxa de remissão com citalopram era mais baixa em indivíduos com o genótipo A/A e genótipos A/C do que naqueles com o genótipo C/C (Lee et al., 2009).

Segundo Niitsu et al. (2013) não existe qualquer associação entre o polimorfismo 218 A/C; rs1800532 e resposta antidepressiva. Por outro lado Arias et al. (2013) demonstrou que numa população branca, os portadores do genótipo C/C apresentam uma resposta superior aos AD. Ao longo do tempo, várias são as hipóteses especuladas e estudadas sobre a associação da resposta antidepressiva e o polimorfismo 218 A/C. Colocou-se a hipótese de que o genótipo C/C pode estar associado à resposta antidepressiva, contudo os resultados concluem o oposto, o polimorfismo não está associado à resposta antidepressiva, quer em populações brancas quer asiáticas. Uma

vez que estas variações não parecem alterar as propriedades funcionais do gene TPH1, não estão envolvidas na resposta antidepressiva (Zhao et al., 2015).

A presença de características psicóticas e de desânimo pode modificar o efeito destes polimorfismos em relação à eficácia de citalopram. O alelo A em rs1800532 pode apresentar efeito diminuído apenas em grupos de pacientes com determinadas características clínicas. Estudos anteriores também confirmam esta hipótese, demonstrando uma resposta antidepressiva superior em paciente com o alelo G HTR1A rs6295 apenas quando características típicas de depressão como a tristeza persistente estavam presentes (Mitjans, Gressier, Catalán, & Serretti, 2013).

Em relação ao gene TPH2, este encontra-se no braço longo do cromossoma 12 (12q21.1), estende-se por 93.5 kb com 11 exoes. TPH2 encontra-se no tronco cerebral, especialmente no núcleo de rafe (A. Serretti et al., 2009).

Segundo Zhang et al (2005) o polimorfismo funcional, 1463 G>A no gene TPH2, é uma variante rara que afecta cerca de 1% da população, que resulta na substituição de uma arginina na posição 447 por uma histidina. Esta substituição provoca a perda de 80% do nível de produção de 5-HT e correlaciona-se com a depressão e processamento emocional (Ma et al., 2015; A. Serretti et al., 2009).

Uma das mutações mais relevante parece ser o rs7305115, cujo o alelo G diminui os níveis de ARNm TPH2. O alelo G parece ser o único ancestral, de modo que existe uma alta prevalência na população branca e pode ser associado com algumas vantagens de selecção sobre o humor e/ou actividade mental (A. Serretti et al., 2009).

O polimorfismos rs4570625 está localizado a 700pb a montante da extremidade 5 da região promotora de TPH2 e sobrepõe-se a dois locais de ligação. Este polimorfismo tem sido associado com a resposta a estímulos emocionais na amígdala a estímulos de medo (A. Serretti et al., 2009; Y.-A. et al., 2016). A reacção destes estímulos foi maior nos pacientes portadores do alelo T (A. Serretti et al., 2009).

Em relação ao polimorfismo rs4570625, portadores do alelo G apresentam remissão de sintomas mais favoráveis e os portadores do genótipo G/G têm duas vezes mais probabilidade de obter remissão dos sintomas. Contudo apesar dos portadores do alelo G apresentarem uma resposta superior à administração de escitaloptam, são mais susceptíveis a desenvolver depressão. O estudo realizou-se com pacientes chineses com depressão tratados com escitalopram durante 8 semanas (Y.-A. et al., 2016).

Dois SNPs do gene TPH2 (rs1386495 e rs1386494) não foram associados com susceptibilidade aos distúrbios psiquiátricos na população da Malásia. No entanto, outros estudos relatam o oposto, como o estudo de Zill et al. (2004), que foi o primeiro a relatar uma associação entre rs1386494 e transtorno depressivos em uma população do sul da Alemanha e um outro estudo realizado por Anttila et al. (2009) em uma população Finlandesa. A discrepância deve-se às diferenças genéticas entre as populações estudadas. Contudo, o gene TPH2 pode eventualmente ser um gene protector contra a depressão e mais investigações devem ser realizadas (Nazree et al., 2015).

Há evidências de que a expressão do gene TPH2 pode ser influenciada por experiências adversas no início da vida e eventos de stress na vida adulta. Os indivíduos chineses portadores dos genótipos de rs11178997 (TA, TT) e genótipos de rs120074175 (AG, AA) têm maior risco de desenvolver Depressão Major (MD) quando expostos a estes estímulos exteriores (Ma et al., 2015).

A expressão cerebral de TPH2 apresenta um ritmo circadiano próprio e é influenciado por factores de stress e hormonas específicas. Tudo indica que 5-HT está envolvida na função do eixo HHA, um sistema neuroendócrino crítico que responde ao stress e também apresenta um ritmo circadiano próprio. Assim, alterações genéticas que afectam a expressão do gene TPH2 pode alterar a função do eixo HPA, influenciando a DPP (Ma et al., 2015).

Outros polimorfismos estudados rs11178997, rs4290270, rs4448731 e rs4641527, têm sido associados com diferentes funções e impacto na depressão, com possíveis vantagens interessantes em investigações farmacogenética. Há evidências de uma interação entre alelos TPH2 e os SNP (rs4570625, rs11178997 e rs120074175) e estímulos negativos externos ao longo da vida (Ma et al., 2015; A. Serretti et al., 2009).

Apesar do facto de a isoforma 2 do TPH ser expressa de forma mais selectiva em áreas do cérebro que TPH1, há evidências sugerindo farmacogenética mais forte que a última está envolvida na eficácia terapêutica antidepressiva (Zhao et al., 2015).

IV.3. RECEPTORES DE SEROTONINA

Os receptores serotoninérgicos são um dos principais candidatos a regular a acção dos AD, ajustando os níveis de serotonina na fenda sináptica. Estão localizados na

membrana celular das células nervosas (Kato et al., 2006). São várias as evidências do envolvimento dos receptores serotoninérgicos, principalmente do receptor 5-HT1A na etiologia da DPP e resposta à farmacoterapia com AD. Existem vários subtipos de receptores de serotonina, todos estão acoplados à proteína G à exceção do 5-HT3, que está associado a um canal iónico (Cunha, Pazini, Oliveira, Machado, & Rodrigues, 2013).

IV.3.1. 5-HT1A

Os receptores 5-HT1A estão localizados tanto a nível pós-sináptico (onde desempenha um papel importante na patogénese dos sintomas depressivos) como a nível pré-sináptico (actuam como auto-receptores serotoninérgicos e inibem a libertação de 5-HT através de feedback negativo). O gene do receptor de 5-HT1A está localizado no braço longo do cromossoma cinco (5q11.2-13) (Alessandro Serretti et al., 2004).

A desregulação dos receptores 5HT1A está associada com a depressão, a ansiedade e com a resposta aos fármacos. O bloqueio de 5-HT1A aumenta a função serotoninérgica pré-sináptica. Estudos clínicos demonstraram que a co-administração de um antagonista de 5-HT1A (como o pindolol que bloqueia o 1A pré-sináptico selectivamente) combinado com um ISRS acelera o início do efeito antidepressivo, o que pode resolver o problema do tempo entre o início da terapêutica e o início do efeito do fármaco, sendo os níveis de 1A importantes na evolução da patologia e respectiva terapêutica (Cunha et al., 2013; Lemonde, Du, Bakish, Hrdina, & Albert, 2004; Samuels et al., 2016).

Um SNP, denominado de rs6295 (1019C/G) encontra-se na região promotora do receptor 5-HT1A e é associado à depressão e suicídio (Reynolds et al., 2006; Samuels et al., 2016). Comparado com o alelo C, o alelo G apresenta maior expressão nos neurónios, levando a uma diminuição na frequência de libertação de 5-HT, diminuindo o nível de serotonina na fenda sináptica (Gong, Liu, Li, & Zhou, 2014).

Em 2004, o alelo G foi identificado em pacientes deprimidos com valores duas vezes superiores aos valores normais e quatro vezes superiores em pacientes que se suicidaram. Também se verificou o aumento dos auto-receptores 5-HT1A nos vitimas deprimidas e vítimas de suicídio. Há evidências de que os auto-receptores 5-HT1A podem reduzir a actividade serotoninérgica, portanto, aumentam a pré-disposição à

depressão e ao suicídio (Lemondé et al., 2004). Além disso, o alelo G, foi associado a uma resposta inferior aos AD, podendo provocar uma perda do controlo da expressão do gene por factores de transcrição inibitórios, resultando num aumento da expressão auto-receptor 5-HT1A e, conseqüentemente, redução da transmissão de 5-HT (Reynolds et al., 2006).

Em 2006, testou-se a ligação entre o polimorfismo C/G 1019 e o efeito antidepressivo da fluoxetina. Os pacientes com o genótipo de C/C apresentam uma resposta significativamente superior aquando da toma de fluoxetina em comparação com os portadores dos alelos G. Assim há uma associação entre o do polimorfismo HTR1A 1019 C/G e a resposta antidepressiva à fluoxetina de curto prazo (Hong, Chen, Yu, & Tsai, 2006).

O polimorfismo 1019 C/G está envolvido no desenvolvimento de perturbações mentais, em que os portadores do alelo G têm maior risco de desenvolver depressão. Um estudo indiano relatou diferenças significativas na resposta ao escitalopram em pacientes com depressão, homocigóticos para o alelo G e naqueles que apresentam o alelo S (Basu A, 2015).

Estudos *in vitro* sugerem que rs6295 pode ter efeitos funcionais sobre a expressão do gene do receptor 1A de serotonina através da alteração da ligação de um número de factores de transcrição. Os dados do estudo evidenciam a contribuição do polimorfismo rs6295, para as patologias mentais. Descobrimos que o alelo G rs6295 está associado a risco de internação psiquiátrica e tentativas de suicídio. Descobertas anteriores, também demonstram que os indivíduos portadores do genótipo G/G apresentam maior probabilidade de desenvolver problemas psiquiátricos e tentativas de suicídio (Donaldson et al., 2016).

O polimorfismo C/G (1019) do gene de 5-HT1A é uma mutação funcional na região promotora que bloqueia a actividade dos factores de transcrição NUDR/DEAF-1 e Hes5, como consequência há repressão de 5-HT1A. O alelo C é parte de um palíndrome imperfeita 26bp ligado aos factores de transcrição DEAF, reprime promotores de HTR1A, enquanto que com o alelo G a repressão é nula, o que leva a níveis elevados de auto-receptores 5-HT1A para homocigóticos para o alelo G em comparação a homocigóticos para o alelo C. Há uma associação negativa entre o alelo

G (1019) do 5-HT1A e capacidade de resposta aos AD (Hong et al., 2006; Lemonde et al., 2004; Zhao et al., 2012).

O alelo G na região reguladora de 5-HT1A, não consegue ligar os repressores Deaf1 e Hes5, sendo que Deaf1 fica sem acção e Hes5 tem acção diminuída. Havendo assim maior regulação da expressão do receptor, que pode estar associado à depressão, bem como à diminuição da acção do efeito antidepressivo de alguns fármacos, ao aumentarem o número de receptores 5-HT1A auto inibidores. Esta hipótese é confirmada pelo relato de alguns estudos que documentam que uma resposta superior dos ISRS em doentes homocigóticos para o alelo C (A. Serretti et al., 2009).

IV.3.2. 5-HT2A

O gene que codifica para o receptor 5-HT2A está localizado no braço longo do cromossoma 13 (13q14-21). As desregulações no receptor 2A podem afectar a DPP, sendo o receptor 5-HT2A regulado negativamente por diferentes classes de antidepressivos. Os fármacos antagonistas do receptor 2A, tais como a mirtazapina, nefazodona, ritanserina possuem propriedades antidepressivas. Também a paroxetina exerce efeitos antidepressivos através da regulação dos receptores de 5-HT2A. Por outro lado os fármacos agonistas para 2A apresentam efeitos euforizantes agudos (Choi, Yoon, & Kim, 2010; Cusin et al., 2002; Mitjans et al., 2013; A. Serretti et al., 2009).

A resposta terapêutica aos ISRSs em pacientes deprimidos pode ser determinada por variantes genéticas na região promotora do gene do receptor 5-HT2A (Sato et al., 2002). Quatro polimorfismos na região de codificação de 5-HT2A foram descritos na resposta antidepressiva: rs6313 (102 T>C), rs6311 (176 G>A, 1438G>A e 1420 C>T). Sendo que as variantes 102 T>C e 1438 G>A são os polimorfismos mais estudados deste gene e com maior importância na resposta aos AD (A. Serretti et al., 2009).

Investigou-se se o polimorfismo 1438 G/A na região promotora do gene do receptor 2A está associado com a resposta terapêutica à fluvoxamina em 66 pacientes japoneses com depressão. A fluvoxamina apresenta uma selectividade mais elevada para bloquear a recaptção de 5-HT dentro dos ISRS. No entanto, o estudo não mostrou associação significativa entre o polimorfismo 1438 G/A e a resposta terapêutica (Sato et al., 2002).

O polimorfismo 1438 G/A foi associado à incidência de náuseas induzidas por fluvoxamina. Este AD tem menos efeitos adversos do que os ADT, mas induz náuseas com uma frequência de 15-40%. As náuseas podem refletir-se numa adesão diminuída, portanto, a sua previsão é tão importante como a previsão da resposta antidepressiva. Contudo, não se demonstrou que o polimorfismo genético de 1438 G/A poderia afectar a 100% a incidência de náuseas (Yoshida et al., 2003).

1438 A/G e 102 T/C, foram associados à eficácia de AD e os seus efeitos adversos. O polimorfismo 1438 G/A HTR2A, pode afectar a actividade do promotor e tem efeitos funcionais sobre a expressão do receptor de 5-HT_{2A} no cérebro. Pacientes tratados com paroxetina homocigotos para 1438 G apresentaram uma predisposição significativamente superior para desenvolver náuseas (Kato et al., 2006).

Um estudo feito nos EUA associou o polimorfismo 102T/C ao aumento dos efeitos adversos e conseqüente abandono do tratamento. O genótipo C/C foi associado a efeitos adversos mais severos quando o tratamento é feito com paroxetina, o mesmo não se verificou com o uso de mirtazapina, onde todos os alelos demonstraram efeitos adversos idêntico (Murphy, Hollander, Rodrigues, Kremer, & Schatzberg, 2003).

Além do receptor 5-HT_{2A}, o receptor 5-HT_{2C} está envolvido na ansiedade e a resposta induzida pelo stress. O SNP rs6318 68 G/C que leva à substituição de cisteína por serina no codão 23 foi associado à susceptibilidade de transtornos de humor, pois pode afectar a função do receptor (Mitjans et al., 2013).

Por outro lado, os receptores 5-HT₃ centrais e periféricos também parecem desempenhar um papel crítico em diversos processos fisiológicos que são regulados pela serotonina, incluindo reflexos vasomotores, dor e náuseas. Na população Japonesa, o polimorfismo 178C/T no receptor 5-HT_{3A} foi associado a resposta tanto da fluvoxamina como da paroxetina nos sintomas psíquicos e somáticos da ansiedade. O genótipo C/C mostrou uma melhoria da sintomatologia do tratamento com paroxetina (Kato et al., 2006).

IV.4. PROTEÍNA TRANSPORTADORA DE SEROTONINA (5-HTT)

A proteína transportadora de serotonina (5-HTT) desempenha um papel importante na re-absorção de 5-HT após a sua libertação, sendo um alvo de interesse para os AD, pois é o principal local de acção de muitos fármacos (De Felice, 2016; A. Serretti et al.,

2009; Tatham et al., 2016). Assim, o gene SLC6A4 que codifica a proteína transportadora é o foco de uma extensa pesquisa a nível farmacogenético (Goldman et al., 2011; Lee et al., 2009).

SLC6A4 está localizado no braço longo do cromossoma 17 (17q11.1-17q12) e organizados em 14 exões com 31kb. A variante mais estudada, 5-HTTLPR *degenerate repeat polymorphic*, é um polimorfismo bialélico apresentando um alelo longo (L) com 16 repetições e um alelo curto (s) com 14 repetições, localizado na região promotora do gene SLC6A4, em que a variante com o alelo s tem sido associada à depressão (Khabour et al., 2013; Kohen et al., 2009).

Homozigóticos para o alelo s apresentam pelo menos três vezes maior probabilidade de desenvolver depressão, em resposta a eventos de stress ao longo da vida. Contudo os resultados ainda são inconclusivos. O alelo s quando comparado ao alelo L reduz a transcrição de mRNA, diminuindo a expressão de 5-HTT e a recaptação de 5-HT fica comprometida, havendo uma transmissão serotoninérgica menos eficiente, amplificando os sintomas depressivos. O alelo s é referido como o “alelo fraco”, associado a vários distúrbios de humor e ansiedade, também é associado a uma resposta mais fraca aos ADs e tem sido associado com taxas de remissão inferiores em pacientes caucasianos tratados com ISRS (Andre et al., 2015; Kohen et al., 2009; Pezawas, 2015).

O alelo s diminui a expressão do transportador de serotonina nos neurónios. Os pacientes heterozigotos para o alelo s têm mais probabilidade de desenvolver uma resposta negativa aos ISRS em comparação com pacientes homózigotos. A etnia também tem desempenhado um papel no efeito terapêutico. Em pacientes caucasianos a resposta a ISRS é menos favorável para pacientes com o genótipo s/s do que para os genótipos o s/L e L/L (Smits et al., 2004). Os estudos realizados entre pacientes caucasianos relatam uma frequência no genótipo s/s em 5-HTTLPR de cerca de 25%. Por outro lado, estudos asiáticos relatam uma frequência do genótipo s/s de cerca de 57%. Contudo não é claro como a diferença étnica na distribuição do alelo s tem implicação na eficácia dos AD. (Smits et al., 2004).

Um SNP rs25531 que está localizado imediatamente a montante de 5-HTTLPR no gene SLC6A4, é um polimorfismo funcional. No alelo L este polimorfismo apresenta diferentes eficiências de transcrição (alelos LG e LA). A variante LG tem uma eficiência inferior na transcrição em comparação à variante LA e é semelhante em

termos de eficiência para a variante sA, que é uma variante curta também recentemente identificada. As investigações iniciais do 5-HTTLPR identificaram que indivíduos deprimidos com o genótipo LA/LA da serotonina na região polimórfica ligada ao transportador (5-HTTLPR) tiveram respostas antidepressivas superior, apesar dos resultados não terem sido consistentes em todas as etnias e regiões demográficas. O genótipo sA/sA está relacionado com uma resposta antidepressiva fraca (Tatham et al., 2016) (Couto et al., 2015; Kohen et al., 2009; A. Serretti et al., 2009) (Manoharan, Shewade, & Rajkumar, 2016)

Um terceiro polimorfismo existente no gene SLC6A4, é um polimorfismo composto por um número variável de segmentos de repetições em cadeia (VNTR), regra geral 9,10 ou 12 repetições no intrão 2 (STin2). Contudo, o alelo com 9 repetições apresenta maior probabilidade de desenvolver problemas psicológicos, sendo que o alelo com 12 repetições tem sido associado ao transtorno bipolar e esquizofrenia. Tanto o alelo que contem 9 como 12 repetições têm sido associados a um aumento da transcrição de SLC6A4 em comparação com o alelo de 10 repetições. Em pessoas com condições médicas crónicas, os genótipos 5-HTTLPR s/s e STin2 9/12 foram os mais frequentes entre os indivíduos com depressão comórbida (Kohen et al., 2009; Smits et al., 2004).

A evidência disponível aponta para um efeito um pouco menos favorável do ISRS entre os pacientes asiáticos com a variante 10/12 repetições do polimorfismo STin2 em comparação com a variante 12/12 repetições (Smits et al., 2004). Portadores dos alelos s de 5 HTTLPR e o genótipo 9/12 repetições, têm pelo menos três vezes maior probabilidade de depressão, em comparação com indivíduos com outros genótipos (Kohen et al., 2009).

IV.5. FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF)

O factor neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) pode interagir e afectar a regulação dos circuitos neurais em transtornos afectivos. Os níveis séricos de BDNF diminuem durante um episódio depressivo e voltam ao normal após o tratamento antidepressivo. Como tal, o BDNF tem sido identificado como um factor de risco para o desenvolvimento da depressão e candidato a indicador da resposta ao tratamento (Tatham et al., 2016).

Um SNP no gene BDNF com importância clínica é o Val66Met, que resulta de uma substituição de guanina por uma adenina na pro-região do gene BDNF. Este SNP está associada com a redução da secreção BDNF. O papel desse polimorfismo em resultados do tratamento da depressão tem sido inconclusivos (Tatham et al., 2016). Há evidências de uma resposta superior em indivíduos portadores do genótipo Val66Met, ao tratamento com ISRS bem como uma taxa de remissão superior. A tabela 7 resume os polimorfismos com maior importância clínica na terapêutica da depressão pós-parto e as suas consequências (Niitsu, Fabbri, Bentini, & Serretti, 2013).

Tabela 7: Polimorfismos na via de 5-HT e as suas consequências

Gene	Polimorfismo	Alelo/ Genótipo	População	AD	Resposta
TPH1	Rs1800532 (A218C)	A		ISRS	Resposta Diminuída
		C/C		Citalopram	Maior Taxa Remissão
		C/C	Branca	ISRS	Aumento
TPH2	Rs7305115	G;		Escitalopram	Aumento
		G/G			Aumento 2x taxa remissão sintomas
5-HT1A	Rs6295	G		AD geral	Resposta Diminuída
		C/C		Fluoxetina	Resposta Superior
5-HT2A	1438 G/A	G/G		Paroxetina Fluoxetina	Aumento das Náuseas

	102 T/C	C/C		Paroxetina	Efeitos Adversos Severos
5-HT2C	178 C/T	C/C	Japonesa	Paroxetina	Resposta Aumentada
SLC6A4 /5-HTT	5-HTTLPR	s/s	Caucasian os	ISRS	Resposta Diminuída
	Rs25531	LG		AD Geral	Resposta Diminuída
		sA/sA		AD Geral	Resposta Diminuída
		LA/LA		AD Geral	Resposta Aumentada
	STin2	10/12		ISRS	Resposta Diminuída
BDNF	Val66Met	Val/Met		ISRS	Resposta Aumentada Maior Taxa de Remissão

IV.6. ENZIMAS METABOLIZADORAS DE FASE I

Os esteróides sexuais aumentam durante a gravidez, e podem regular as enzimas de metabolização tanto de fase I como de fase II, nomeadamente as isoformas de CYP450 via inibição (CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, e CYP3A4) e via indução (CYP2A6). Como a actuação dos fármacos e os respectivos efeitos adversos dependem

da metabolização dos mesmos, estas alterações podem influenciar a exposição da mãe e do feto/bebê ao fármaco (Deligiannidis et al., 2014).

Uma vez que todos os antidepressivos são compostos altamente lipofílicos, estão sujeitos a uma extensa metabolização no corpo antes de serem excretados. A capacidade metabólica varia muito entre os indivíduos, especialmente quando o fármaco tem uma janela terapêutica estreita. O metabolismo influencia a eficácia da terapia farmacológica (van der Weide & Hinrichs, 2006). Os indivíduos podem ser classificados como metabolizadores lentos (ML), intermediários (MI), rápidos (MR) ou ultra-rápidos (MU), com base no seu perfil genético herdado. A CYP2D6 é a enzima com mais interesse quando falamos de DPP e resposta a AD, várias são as alterações genéticas relatadas para esta enzima (A. Serretti et al., 2009).

IV.6.1. CYP2D6

O gene CYP2D6 localiza-se no braço longo do cromossoma 22 (22q13.1.), é expresso no fígado e no sistema nervoso central (Ingelman-Sundberg, 2005). Entre a superfamília de CYP, o gene CYP2D6 é considerado o mais polimórfico com mais de 105 alelos diferentes (Haufröid & Hantson, 2015). O CYP2D6 é responsável pelo metabolismo da maior parte dos AD, tais como alguns ADT, ISRS (paroxetina, fluoxetina, e fluvoxamina), venlafaxina, e mirtazapina (Gressier et al., 2015; Haufröid & Hantson, 2015).

Assim as alterações nesta enzima podem afectar o metabolismo de AD, devido ao aumento da actividade da CYP2D6. A concentração dos ISRS diminuem no plasma no terceiro trimestre, como consequência os sintomas das mulheres mantidas em terapia pioram na maioria dos casos à medida que a gravidez avança (Haas, 2014).

O fenótipo ML pode ter origem numa deleção. Em ML, substratos da CYP2D6 são metabolizados a uma taxa reduzida e por conseguinte, as concentrações do fármaco no plasma são mais elevadas do que o esperado em administrações de doses recomendadas, sendo que o desenvolvimento de efeitos adversos torna-se mais provável. A fluoxetina, paroxetina, e bupropiona são inibidores potentes da CYP2D6, a duloxetina e a sertralina também são inibidores da enzima, contudo apresentam menos expressão (Haufröid & Hantson, 2015; Kawanishi et al., 2004; Rau et al., 2004).

A presença do fenótipo ML varia entre 6% a 10% nas populações caucasianas na Europa. Três grandes alelos mutantes associados a este fenótipo são a CYP2D6 * 3, * 4 e * 5. Estes têm uma frequência de 22% em populações caucasianas, sendo a CYP2D6 * 4 o fenótipo mais comum. Também as mutações CYP2D6 * 9 e * 10 resultam na expressão de enzimas com actividade diminuída. O alelo CYP2D6 * 10 apresenta uma expressão elevada nos na população oriental com uma frequência de cerca de 50%, enquanto que nos caucasianos e africanos é praticamente ausente (Kawanishi et al., 2004; Rau et al., 2004; van der Weide & Hinrichs, 2006).

O fenótipo MU pode dever-se à realização de cópias adicionais de um gene de CYP2D6, havendo um conseqüente aumento da taxa de metabolismo do fármaco, sendo que este requer uma dose mais elevada do que a recomendada para atingir uma concentração terapêutica de fármaco no plasma (Haufröid & Hantson, 2015; Kawanishi et al., 2004; Rau et al., 2004). Em 2006 uma eventual associação entre a resistência ao tratamento e a duplicação de genes de CYP2D6 foi referenciada. Bertilsson et al (1993), apresentam dois pacientes com a duplicação do gene CYP2D6 que necessitaram de doses elevadas de nortriptilina e clomipramina para obter concentrações plasmáticas adequadas. A incidência do fenótipo MU varia entre 0,8% e 10% nas populações caucasianas na Europa (Kawanishi et al., 2004).

A venlafaxina tem sido um dos AD mais estudados em relação ao polimorfismo CYP2D6. Este fármaco é considerado mais tóxico do que a classe de ISRS, mas muito menos tóxico do que os ADT (Haufröid & Hantson, 2015).

IV.6.2. CYP2C19 & CYP1A2

Durante a gravidez, a actividade de CYP2C19 é reduzida em quase 50%, havendo alterações farmacocinéticas associadas, que podem afectar o metabolismo de vários AD que sofrem metabolização pela CYP2C19. Tais como, citalopram, escitalopram, sertralina, fluoxetina, vilazodona, venlafaxina, amitriptilina, clomipramina, trimipramina, e imipramina (Deligiannidis et al., 2014).

O alelo CYP2C19 * 2 é a principal alteração da CYP2C19 e é responsável pelo fenótipo ML, apresenta uma frequência alélica de 13% em caucasianos, cerca de 20% em africanos e um máximo de 32% nos orientais, como podemos ver entre outras frequências de alelos na tabela nº7. Outro alelo, CYP2C19 * 3 é predominantemente

limitado a orientais com uma frequência de cerca de 8%, e causa uma actividade diminuída da enzima, com fenótipo ML (van der Weide & Hinrichs, 2006).

Tabela 8: Alteração nas enzimas de metabolização, consequências na sua actividade e frequência. Adaptado de (van der Weide & Hinrichs, 2006).

Designação	Característica da Mutação	Actividade da Enzima	Frequência do alelo		
			Caucasiano	Africano	Oriental
CYP2D6*1	<i>Wild-Type</i>	Normal	18	20	10
CYP2D6*2	Várias Substituições	Normal	2	0	0
CYP2D6*3	Delecção A2549	Diminuída	2	0	0
CYP2D6*4	Substituição G1546A	Diminuída	12-22	1-2	0-1
CYP2D6*5	Deleção	Diminuída	2-7	4-6	6
CYP2D6*9	Deleção G2623-A2615	Diminuída	2	2	3
CYP2D6*10	Substituição G100T	Diminuída	1-2	4-6	51
CYP2D6 x2	Multi(duplicação) no gene	Aumentada	1-10	2-29	0-2
CYP2C19*1	<i>Wild-Type</i>	Normal			
CYP2C19*2	Substituição G652A	Diminuída	13	13-25	23-32
CYP2C19*3	Substituição G636A	Diminuída	0	0-2	6-10

A actividade de CYP1A2 é reduzida para cerca de 65% no final da gravidez e pode afectar fármacos metabolizados por CYP1A2 incluindo fluvoxamina, duloxetina, amitriptilina, clomipramina, desmetilimipramina e Doxepina (Deligiannidis et al., 2014). A CYP1A2 é induzida pelos hidrocarbonetos poliaromáticos que estão presentes no fumo dos cigarro. As doses de clozapina foram quase duas vezes mais elevadas do que em indivíduos fumadores em comparação com não-fumadores. Também a cafeína,

pode competir com os fármacos metabolizados pela CYP1A2 (van der Weide & Hinrichs, 2006).

A CYP2D6 contribui com maior expressão para a metabolização hepática dos AD do que a CYP2C19 e CYP1A2 como podemos verificar na tabela 9 (Grasmäder et al., 2004).

Tabela 9: Principais enzimas de fase I metabolizadoras dos fármacos AD. Adaptado de (van der Weide & Hinrichs, 2006).

	<u>CYP2D6</u>	<u>CYP1A2</u>	<u>CYP2C19</u>
Sertralina			×
Venlafaxina	×		
Paroxetina	×		
Fluoxetina	×		
Fluvoxamina	×	×	
Duloxetina	×	×	
Citalopram			×
Amitriptilina	×	×	×

IV.7. ENZIMAS METABOLIZADORAS DE FASE II

Os fármacos também sofrem metabolismo por vias não CYP, como o difosfato de uridina glucuronosiltransferase (UGT) e N-acetiltransferase, que são enzimas de fase dois de metabolismo. A glucuronidação por UGT1A4 e, possivelmente, UGT2B7, podem ser superiores devido ao aumento de esteróides sexuais durante a gravidez (Deligiannidis et al., 2014).

UGTs são uma família de enzimas de conjugação que participam no metabolismo de muitos fármacos. (Donato, Montero, Castell, Gómez-lechón, & Lahoz, 2010). A catalização pela UGT são responsáveis por cerca de um terço de todos os fármacos metabolizados por enzimas de fase II. As amins terciárias alifáticas ou aromáticas são bastante comuns em fármacos, como ADT, resultando as conjugações desses fármacos pela UGT na formação de metabolitos glucuronido de amónio quaternário. Os de ADT's foram identificados como os metabolitos principais de fase II em urina humana. Até à data, 17 UGTs humanos foram identificados e classificados em duas famílias

distintas (UGT1 e UGT2). Estas enzimas são expressas principalmente no retículo endoplasmático e no fígado (Zhou et al., 2010).

O papel de UGT2B10 na N-glucuronidação em ADTs foi analisada e comparada com a de UGT1A4. Estudos sugerem que UGT2B10 humano é uma enzima de alta afinidade por glucoronidação para ADTs, pois cataliza a N-glucoronidação quaternária do ADT com maior afinidade do que UGT1A4. Assim a UGTB10 é uma enzima de alta afinidade, mas de baixa capacidade, sendo a enzima principal responsável pela glucoronidação, enquanto que a UGT1A4 apresenta baixa afinidade mas alta capacidade na glucoronidação da amitriptilina, imipramina, clomipramina e trimipamina em concentrações terapêuticas *in vivo*. Foi demonstrado que UGT2B10 seria a principal isoforma UGT responsável pela glucoronidação amitriptilina em concentrações terapêuticas *in vivo*. UGT2B10 e UGT1A4 provavelmente contribuem igualmente na glucoronidação da imipramina, clomipramina, e trimipramine *in vivo*. Todos os fármacos que modulam a actividade UGT2B10 em pacientes pode afectar o apuramento de TCAs *in vivo* (Zhou et al., 2010).

A nicotina inibe selectivamente a actividade UGT2B10, contudo não demonstra influenciar a actividade de UGT1A4. Em concentrações baixas de ADTs, a nicotina inibe a sua glucoronidação em 33% a 50%. (Zhou et al., 2010).

Foram observadas inibições selectivas de UGT2B7 por concentrações baixas de amitriptilina (Donato et al., 2010).

Em microssomas de fígado humano, a sertralina é N-desmetilado e desaminada pela citocromo P450. A glucoronidação da sertralina N-carbamoilo foi formada principalmente por UGT2B7, que também é responsável por reacções acilo glucoronidação da droga de ácido carboxílico numerosos. Isto pode sugerir que o ácido carbâmico sertralina-N é o substrato UGT real; no entanto, tal afirmação permanece especulativa sem prova mecanicista. A observação de que várias enzimas parecem estar envolvidas no metabolismo da sertralina sugere que não deve haver nenhum agente único que poderia alterar substancialmente a farmacocinética da sertralina (Obach et al., 2005).

Em relação à sertralina sendo esta o fármaco mais utilizado na terapêutica da depressão pós-parto, conhecer todas as enzimas que participam na sua metabolização é de extrema importância. As contribuições estão detalhadas na figura 3.

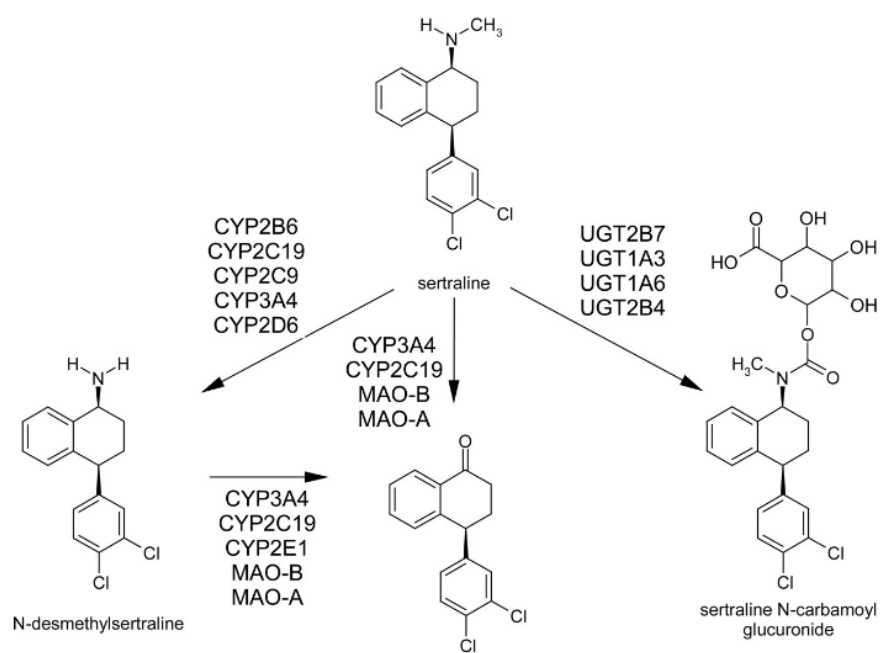


Fig. 3: Metabolismo da sertralina (Obach et al., 2005)

V. CONCLUSÃO

A gravidez e a fase que a sucede são períodos de extremas alterações a todos os níveis no corpo e mente da mulher, podem eventualmente traduzir-se em graves consequências para esta. Uma das consequências é o aparecimento de patologias psiquiátricas como a depressão pós-parto. Podemos considerar a DPP como um grave problema de saúde pública. Infelizmente esta condição afecta uma grande parte das mulheres, sendo a prevalência actual de 15%, com tendência para aumentar nos próximos anos.

A etiologia da DPP é multifactorial, contudo a principal causa é a flutuação hormonal que ocorre durante a gravidez e o parto. As hormonas envolvidas são o estradiol que aumenta cem vezes durante a gravidez, o cortisol que sofre um aumento de duas vezes no final da gravidez, o estrogénio e a progesterona chegam a aumentar dez vezes em comparação com os valores normais ao longo da gravidez. Estas alterações aumentam a probabilidade de desenvolver DPP. Além destas também alguns polimorfismos genéticos ao longo da via de serotonina podem causar DPP.

O quadro clínico da DPP é variável, apresenta alterações físicas, cognitivas e comportamentais. Consoante a gravidade de todas estas alterações a DPP pode ser classificada numa escala de depressão ligeira a grave. Os sintomas mais importantes para despistar a DPP englobam alterações no ciclo sono-vigília, alterações gastrointestinais, tristeza e choro, sentimentos de culpa e diminuição da libido.

A amamentação deve continuar mesmo com o início da terapêutica antidepressiva por diversas razões. Primeiro porque há inúmeros benefícios para a mãe a nível da sua saúde e recuperação geral, bem como o benefício comprovado da oxitocina que é libertada no acto da amamentação. Esta melhora os sintomas depressivos da mulher por apresentar propriedades ansiolíticas. Em segundo lugar os benefícios evidentes que traz para o bebé, visto que as únicas defesas deste são “herdadas” da mãe. E por último, devido à segurança terapêutica que se verifica nos bebés expostos a ADs.

Ao longo do tempo desde as primeiras investigações várias são as classes de antidepressivos que foram introduzidas no mercado, contudo hoje em dia é evidente que a classe que apresenta melhor perfil terapêutico são os ISRS. Ainda mais, quando falamos de depressão pós-parto, visto que está a decorrer a amamentação e os bebés ficam expostos ao fármaco. É então a sertralina o fármaco ideal por apresentar os níveis

mais baixos no plasma dos bebês, bem como menos relatos de efeitos adversos no mesmo. Quando falamos da susceptibilidade dos bebês à passagem do fármaco para o mesmo através do leite devemos ter sempre em atenção os défices de metabolização que do bebé quer da mãe. A monitorização deve existir, até para evitar ou diminuir o risco de abstinência. No caso desta aparecer o tratamento mais adequado passa pela fenobarbitóina e a morfina.

A via de serotonina pode estar envolvida não só no desenvolvimento dos transtornos depressivos, bem como influenciar a resposta aos AD através dos polimorfismos genéticos encontrados ao longo da via de 5-HT. Os polimorfismos mais importantes estão presentes no triptofano, receptores serotoninérgicos, transportador de serotonina e o gene que o codifica. Também os fármacos metabolizados pelas enzimas metabolizadoras de fase I e a fase II com função alterada têm maior variabilidade farmacocinética, devido às diferenças da capacidade das enzimas na realização do metabolismo.

Em relação ao TPH destacamos o polimorfismo rs1800532 em que o alelo A apresenta resposta diminuída aos ISRS ao contrário do genótipo C/C que tem uma resposta superior e ainda apresenta maior taxa de remissão em relação ao Citalopram na população Coreana. Contudo a relação entre rs1800532 e a resposta AD ainda é inconclusiva, havendo hipótese do alelo A apenas apresentar efeito diminuído em pacientes com características clínicas psicóticas e de desânimo. No TPH2 o polimorfismo 1463 G/A causa uma diminuição de 80% nos níveis de 5-HT aumentando a probabilidade de depressão. Portadores do alelo G do polimorfismo rs4570625 apresentam remissão de sintomas mais favoráveis, apesar de maior predisposição para desenvolver DPP e o genótipo G/G tem duas vezes mais probabilidade de obter remissão dos sintomas.

Em relação aos receptores serotoninérgicos os polimorfismos a destacar são o Rs6295 em 5-HT1A, em que o alelo G apresenta uma resposta diminuída aos AD e o genótipo C/C por outro lado desenvolve uma resposta superior para a Fluoxetina. No polimorfismo 1438 G/A em 5-HT2A, o genótipo G/G apresenta maior predisposição para desenvolver náuseas em resposta ao tratamento com Paroxetina. No receptor 5-HT2C o polimorfismo 178 C/T, genótipo C/C apresenta resposta superior aquando da terapia com Paroxetina na população Japonesa.

Em relação ao gene SLC6A4 que codifica o transportador de serotonina (5-HTT) apresenta três polimorfismos importantes na resposta aos AD. Primeiro o 5-HTTLPR em que o genótipo s/s apresenta resposta diminuída aos ISRS e taxa de remissão baixa na população Caucasiana. Um segundo polimorfismo é o RS25531 em que o genótipo LA/LA apresenta respostas antidepressivas superiores, por outro lado o genótipo sA/sA está relacionado com uma resposta antidepressiva mais fraca. O terceiro polimorfismo STin2, 10/12 repetições apresenta resposta diminuída aos ISRS e o alelo 9 repetições apresenta maior probabilidade de desenvolver problemas psiquiátricos. Verificámos que os portadores dos alelos s de 5 HTTLPR e do genótipo 9/12 repetições, apresentam três vezes maior probabilidade de depressão quando comparados a indivíduos com outros genótipos.

Em relação ao BDNF o polimorfismo Val66Met apresenta um genótipo Val/Met que desenvolve uma resposta superior aos ISRS bem como uma taxa de remissão mais forte.

Em relação às enzimas metabolizadoras dos fármacos, estas também estão inevitavelmente envolvidas na resposta aos ADs, visto que estes são metabolizados por várias CYP's. Através das várias alterações que ocorrem tanto nas enzimas de fase I como de fase II, a metabolização pode passar a lenta, intermédia, rápida e Ultra Rápida. Em relação à CYP2D6 que é responsável pela maior parte do metabolismo dos AD, o fenótipo ML apresenta concentrações no plasma maior do que o esperado, havendo maior probabilidade de desenvolver efeitos adversos. Cinco alelos associados a ML são CYP2D6 *3, *4, 5*, 9* e 10*. Sendo o alelo 4* o mais comum. Em relação à MU há um aumento da taxa de metabolismo, tendo de haver uma dose maior para a mesma concentração no plasma. Há uma associação entre a resistência à terapêutica e o fenótipo MU.

A actividade da enzima CYP2C19 diminui cerca de 50% durante a gravidez, sendo o alelo CYP2C19*2 responsável pelo fenótipo ML, este apresenta uma frequência alélica de 13% em caucasianos, cerca de 20% em africanos e um máximo de 32% nos orientais. O alelo CYP2C19 * 3 é predominantemente limitado a orientais com uma frequência de cerca de 8%, e causa uma actividade diminuída da enzima causando também ML. A actividade de CYP1A2 é reduzida para cerca de 65% no final da gravidez e pode afectar fármacos metabolizados por CYP1A2 incluindo fluvoxamina, duloxetina, amitriptilina, clomipramina, desmetilimipramina e Doxepina. Em resumo, a

CYP2D6 contribui com maior expressão para a metabolização hepática dos AD do que a CYP2C19 e CYP1A2.

Também a metabolização por fase II tem influência na eficácia e segurança terapêutica dos ADs. A glucuronidação por UGT1A4 e possivelmente por UGT2B7, pode estar aumentada devido ao aumento de esteróides sexuais durante a gravidez. Sendo a sertralina o fármaco de eleição na terapia da depressão pós-parto, o conhecimento de todas as suas vias de metabolização é de extrema importância, sendo as enzimas com maior contribuição CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4 e UGT2B7, com menor relevância temos a CYP2D6, CYP2E1, MAO A, MAO B, UGT1A3, UGT1A6 e UGT2B4.

Mais estudos são necessários para suportar todas as actuais descobertas e para desenvolver descobertas futuras, de modo a haver resposta aos polimorfismos de real importância clínica para o tratamento da DPP, conseguindo como consequência uma terapêutica eficaz e segura com efeitos adversos mínimos.

BIBLIOGRAFIA

Andre, K., Kampman, O., Illi, A., Viikki, M., Setälä-Soikkeli, E., Mononen, N., ... Leinonen, E. (2015). SERT and NET polymorphisms, temperament and antidepressant response. *Nordic Journal of Psychiatry*, 1–8. <http://doi.org/10.3109/08039488.2015.1012554>

Aspinall, R., Govind, S., Ten Bokum, A., Kenny, N., & Lang, P. O. (2012). Vaccination in the face of declining immunity; a problem for an aging population. *European Geriatric Medicine*, 3(2012), S6. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2012.07.382> <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=70878419>

Binns, C. W., & Lee, M. K. (2014). Exclusive breastfeeding for six months: The WHO six months recommendation in the Asia Pacific region. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 23(3), 344–350. <http://doi.org/10.6133/apjcn.2014.23.3.21>

Chad, L., Pupco, A., Bozzo, P., & Koren, G. (2013). Update on antidepressant use during breastfeeding. *Canadian Family Physician*, 59(6), 633–634. <http://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3181f88f70.11>.

Chaves, R. G., Lamounier, J. A., & César, C. C. (2007). Medicamentos e amamentação: atualização e revisão aplicadas à clínica materno-infantil. *Revista Paulista de Pediatria*, 25(3), 276–288. <http://doi.org/10.1590/S0103-05822007000300014>

Chiba, T., Maeda, T., Kimura, S., Morimoto, Y., Sanbe, A., Ueda, H., & Kudo, K. (2015). Inhibitory effect of fluvoxamine on β -casein expression via a serotonin-independent mechanism in human mammary epithelial cells. *European Journal of Pharmacology*, 766, 56–62. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.09.038>

Choi, K.-Y., Yoon, H.-K., & Kim, Y.-K. (2010). Association between Serotonin-Related Polymorphisms in 5HT2A, TPH1, TPH2 Genes and Bipolar Disorder in Korean Population. *Psychiatry Investigation*, 7(1), 60–7. <http://doi.org/10.4306/pi.2010.7.1.60>

Couto, T. C. E., Brancaglioni, M. Y. M., Alvim-Soares, A., Moreira, L., Garcia, F. D., Nicolato, R., ... Corrêa, H. (2015). Postpartum depression: A systematic review of the genetics involved. *World Journal of Psychiatry*, 5(1), 103–11. <http://doi.org/10.5498/wjp.v5.i1.103>

Cunha, M. P., Pazini, F. L., Oliveira, ágatha, Machado, D. G., & Rodrigues, A. L. S. (2013). Evidence for the involvement of 5-HT1A receptor in the acute antidepressant-like effect of creatine in mice. *Brain Research Bulletin*, 95(2013), 61–69. <http://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2013.01.005>

Cusin, C., Serretti, A., Zanardi, R., Lattuada, E., Rossini, D., Lilli, R., ... Smeraldi, E. (2002). Influence of monoamine oxidase A and serotonin receptor 2A polymorphisms in SSRI antidepressant activity. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 5, 27–35. <http://doi.org/10.1017/S1461145701002711>

da Silva Moraes, I. G., Pinheiro, R. T., da Silva, R. A., Horta, B. L., Sousa, P. L. R., & Faria, A. D. (2006). Prevalência da depressão pós-parto e fatores associados. *Revista de Saude Publica*, 40(1), 65–70. <http://doi.org/10.1590/S0034-89102006000100011>

De Crescenzo, F., Perelli, F., Armando, M., & Vicari, S. (2014). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for post-partum depression (PPD): A systematic review of randomized clinical trials. *Journal of Affective Disorders*, 152–154(1), 39–44. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2013.09.019>

De Felice, L. J. (2016). A current view of serotonin transporters, 83841(0), 1–7. <http://doi.org/10.12688/f1000research.8384.112688/f1000research.8384.1>

Deligiannidis, K. M., Byatt, N., & Freeman, M. P. (2014). Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 34(2), 244–55. <http://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000087>

Donaldson, Z. R., Francois, B., Santos, T. L., Almli, L. M., Boldrini, M., Champagne, F. A., ... Stockmeier, C. A. (2016). The functional serotonin 1a receptor promoter polymorphism , rs6295 , is associated with psychiatric illness and differences in transcription, 6(3), e746-10. <http://doi.org/10.1038/tp.2015.226>

Donato, M. T., Montero, S., Castell, J. V., Gómez-lechón, M. J., & Lahoz, A. (2010). Validated assay for studying activity profiles of human liver UGTs after drug exposure : inhibition and induction studies, 2251–2263. <http://doi.org/10.1007/s00216-009-3441-1>

Figueiredo, B., Dias, C. C., Brandão, S., Canário, C., & Nunes-costa, R. (2013). Breastfeeding and postpartum depression: state of the art review &. *Jornal de Pediatria*, 89(4), 332–338. <http://doi.org/10.1016/j.jpmed.2012.12.002>

Fiorelli, M., Aceti, F., Marini, I., Giacchetti, N., Macci, E., Tinelli, E., ... Biondi, M. (2015). Magnetic Resonance Imaging Studies of Postpartum Depression: An Overview. *Behavioural Neurology*, 2015. <http://doi.org/10.1155/2015/913843>

Forsberg, L., Naver, L., Gustafsson, L. L., & Wide, K. (2014). Neonatal adaptation in infants prenatally exposed to antidepressants- clinical monitoring using neonatal abstinence score. *PLoS ONE*, 9(11), 1–7. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0111327>

Goldman, N., Gleib, D. A., Lin, Y.-H., & Weinstein, M. (2011). Variation and Links with Depressive Symptoms. *Depress Anxiety*, 27(3), 260–269. <http://doi.org/10.1002/da.20660>.The

Gon, A. M. (2015). Prevalência e fatores determinantes para aleitamento materno no Vale Tâmega e Sousa Prevalência e fatores determinantes para aleitamento materno no Vale Tâmega e Sousa.

Gong, P., Liu, J., Li, S., & Zhou, X. (2014). Serotonin receptor gene (5-HT1A) modulates alexithymic characteristics and attachment orientation. *Psychoneuroendocrinology*, 50, 274–279. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.09.001>

Grasmäder, K., Verwohlt, P. L., Rietschel, M., Dragicevic, A., Müller, M., Hiemke, C., ... Rao, M. L. (2004). Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 60(5), 329–336. <http://doi.org/10.1007/s00228-004-0766-8>

Gressier, F., Verstuyft, C., Hardy, P., Becquemont, L., & Corruble, E. (2015). Response to CYP2D6 substrate antidepressants is predicted by a CYP2D6 composite phenotype based on genotype and comedications with CYP2D6 inhibitors. *Journal of Neural Transmission*, 122(1), 35–42. <http://doi.org/10.1007/s00702-014-1273-4>

Haas, D. M. (2014). Pharmacogenetics and individualizing drug treatment during pregnancy. *Pharmacogenomics*, 15(1), 69–78. <http://doi.org/10.2217/pgs.13.228>

Habal, R. (2014). Chapter 180 – Drug Therapy in Pregnancy. *Rosen's Emergency*

Medicine - Concepts and Clinical Practice, 2316–2330.e2. <http://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0605-1.00180-9>

Haroon, S., Das, J., Salam, R., Imdad, A., & Bhutta, Z. (2013). Breastfeeding promotion interventions and breastfeeding practices: A systematic review. *BMC Public Health*, 13(Suppl 3), S20. <http://doi.org/10.1186/1471-2458-13-S3-S20>

Haufroid, V., & Hantson, P. (2015). CYP2D6 genetic polymorphisms and their relevance for poisoning due to amphetamines, opioid analgesics and antidepressants. *Clinical Toxicology*, 3650(November), 1–10. <http://doi.org/10.3109/15563650.2015.1049355>

Hirst, K. P., & Moutier, C. Y. (2010). Postpartum major depression. *American Family Physician*, 82, 926–933.

Hong, C.-J., Chen, T.-J., Yu, Y. W.-Y., & Tsai, S.-J. (2006). Response to fluoxetine and serotonin 1A receptor (C-1019G) polymorphism in Taiwan Chinese major depressive disorder. *The Pharmacogenomics Journal*, 6(1), 27–33. <http://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500340>

Huot, P., Fox, S. H., & Brotchie, J. M. (2015). Monoamine reuptake inhibitors in parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, 2015. <http://doi.org/10.1155/2015/609428>

Iliadis, S. I., Comasco, E., Sylvén, S., Hellgren, C., Poromaa, I. S., & Skalkidou, A. (2015). Prenatal and postpartum evening salivary cortisol levels in association with peripartum depressive symptoms. *PLoS ONE*, 10(8), 1–21. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0135471>

Ingelman-Sundberg, M. (2005). Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics Journal*, 5(1), 6–13.

Kanner, A. M. (2013). The treatment of depressive disorders in epilepsy: What all neurologists should know. *Epilepsia*, 54(SUPPL. 1), 3–12. <http://doi.org/10.1111/epi.12100>

Kato, M., Fukuda, T., Wakeno, M., Fukuda, K., Okugawa, G., Ikenaga, Y., ... Kinoshita, T. (2006). Effects of the serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients. *Neuropsychobiology*, 53(4), 186–195.

<http://doi.org/10.1159/000094727>

Kawanishi, C., Lundgren, S., Ågren, H., & Bertilsson, L. (2004). Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: Ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 59(11), 803–807. <http://doi.org/10.1007/s00228-003-0701-4>

Khabour, O., Amarneh, B., Bani Hani, E., & Lataifeh, I. (2013). Associations Between Variations in TPH1 , TPH2 and SLC6A4 Genes and Postpartum Depression: A Study in the Jordanian Population. *Balkan Journal of Medical Genetics : BJMG*, 16, 41–48. <http://doi.org/10.2478/bjmg-2013-0016>

Kim, D., Epperson, N., Weiss, A., & Wisner, K. (2014). Pharmacotherapy of postpartum depression: an update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15(9), 1223–34. <http://doi.org/10.1517/14656566.2014.911842>

Kim, S., Soeken, T., Cromer, S., Martinez, S., Hardy, L., & Strathearn, L. (2014). Oxytocin and Postpartum Depression: Delivering on What's Known and What's Not Sohye, 4(164), 219–232. <http://doi.org/10.1126/scisignal.2001449.Engineering>

Kohen, R., Cain, K., Mitchell, P., Becker, K., Buzaitis, A., Millard, S., ... Veith, R. (2009). Association of Serotonin Transporter Gene Polymorphisms with Post-Stroke Depression, 65(11), 1296–1302. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.65.11.1296.Association>

Lee, B. T., Lee, H. Y., Lee, B. C., Pae, C. U., Yoon, B. J., Ryu, S. G., ... Ham, B. J. (2009). Impact of the tryptophan hydroxylase 1 gene A218C polymorphism on amygdala activity in response to affective facial stimuli in patients with major depressive disorder. *Genes, Brain and Behavior*, 8(5), 512–518. <http://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2009.00500.x>

Lemondé, S., Du, L., Bakish, D., Hrdina, P., & Albert, P. R. (2004). Association of the C(-1019)G 5-HT1A functional promoter polymorphism with antidepressant response. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 7(4), 501–506. <http://doi.org/10.1017/S1461145704004699>

Levine, M., & Ruha, A.-M. (2014). *Chapter 151 - Antidepressants. Rosen's*

Emergency Medicine - Concepts and Clinical Practice, 2-Volume Set (Eighth Edi). Elsevier Inc. <http://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0605-1.00151-2>

Ma, J., Xiao, H., Yang, Y., Cao, D., Wang, L., Yang, X., ... Zhu, X. (2015). Interaction of tryptophan hydroxylase 2 gene and life events in susceptibility to major depression in a Chinese Han population. *Journal of Affective Disorders, 188*, 304–309. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2015.07.041>

Mahsa M Yazdy, Allen A Mitchell, Carol Louik, and M. M. W. (2014). Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors during Pregnancy and the Risk of Clubfoot, *19(2)*, 859–865. <http://doi.org/10.3851/IMP2701.Changes>

Manoharan, A., Shewade, D. G., & Rajkumar, R. P. (2016). Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphisms are associated with response to fluoxetine in south Indian major depressive disorder patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*. <http://doi.org/10.1007/s00228-016-2099-9>

Meltzer-Brody, S., & Jones, I. (2015). Optimizing the treatment of mood disorders in the perinatal period. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 17(2)*, 207–218.

Melville, J. L., Gavin, a., Guo, Y. G., Fan, M., & Katon, W. J. (2010). Depressive disorders during pregnancy: Prevalence and risk factors in a large urban sample. *Obstetrics and Gynecology, 116(5)*, 1064–1070. <http://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181f60b0a.Depressive>

Mendoza B., C., & Saldivi, S. (2015). Actualización en depresión postparto: El desafío permanente de optimizar su detección y abordaje. *Revista Medica de Chile, 143(7)*, 887–894.

Minneman, K., & Wecker, L. (2005). *Farmacologia Humana*. P.(250), Elsevier

Mitjans, M., Gressier, F., Catalán, R., & Serretti, A. (2013). Neuropsychobiology TPH1 , MAOA , Serotonin Receptor 2A and 2C Genes in Citalopram Response : Possible Effect in Melancholic and Psychotic Depression, 41–47.

Mitrovic, T., Mokovic, Z., Mandic, V., Avramovic, L., Cecez, D., Stanimirovic, A., & Jankovic, B. (2015). Neonatal abstinence syndrome - Diagnostic dilemmas in the maternity ward. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo, 143(9–10)*, 573–577. <http://doi.org/10.2298/SARH1510573L>

Moura, D., Canavarro, M., & Figueiredo-Braga, M. (2016). Oxytocin and

depression in the perinatal period-a systematic review. *Archives of Women's Mental Health*, 19(4), 561–570. <http://doi.org/10.1007/s00737-016-0643-3>

Murphy, G. M., Hollander, S. B., Rodrigues, H. E., Kremer, C., & Schatzberg, A. F. (2003). Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiat*, 160(10), 1830–1835.

Nadal-Vicens, M., Chyung, J. H., & Turner, T. J. (2009). Farmacologia da Neurotransmissão Serotoninérgica e Adrenérgica Central. *Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica Da Farmacoterapia*, 186–202.

Nazree, N. E., Chin, A., Mmedsc, L., Zuraida, N., Mbbch, Z., & Mohamed, Z. (2015). Lack of association between TPH2 gene polymorphisms with major depressive disorder in multiethnic Malaysian population, 7, 72–77. <http://doi.org/10.1111/appy.12118>

Niitsu, T., Fabbri, C., Bentini, F., & Serretti, A. (2013). NU SC. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.05.011>

O'Hara, M. W., & Wisner, K. L. (2014). Perinatal mental illness: Definition, description and aetiology. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 28(1), 3–12. <http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.09.002>

Obach, R. S., Cox, L. M., & Tremaine, L. M. (2005). SERTRALINE IS METABOLIZED BY MULTIPLE CYTOCHROME P450 ENZYMES , MONOAMINE OXIDASES , AND GLUCURONYL TRANSFERASES IN HUMAN : AN IN VITRO STUDY ABSTRACT :, 33(2), 262–270. <http://doi.org/10.1124/dmd.104.002428.chrome>

Osborne, L. M., & Monk, C. (2013). Perinatal depression-The fourth inflammatory morbidity of pregnancy?. Theory and literature review. *Psychoneuroendocrinology*, 38(10), 1929–1952. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.03.019>

Patetsos, E., & Horjales-Araujo, E. (2016). Treating Chronic Pain with SSRIs: What Do We Know? *Pain Research and Management*, 2016, 1–17. <http://doi.org/10.1155/2016/2020915>

Pedersen, C. A., Johnson, J. L., Silva, S., Bunevicius, R., Meltzer-Brody, S., Hamer, R. M., & Leserman, J. (2007). Antenatal thyroid correlates of postpartum

depression. *Psychoneuroendocrinology*, 32(3), 235–245.
<http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.12.010>

Pezawas, L. (2015). Serotonin transporter linked polymorphic region: From behavior to neural mechanisms. *Biological Psychiatry*, 78(8), 522–524.
<http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.010>

Pinheiro, E., Bogen, D. L., Hoxha, D., Ciolino, J. D., & Wisner, K. L. (2015). Sertraline and breastfeeding: review and meta-analysis. *Archives of Women's Mental Health*, 18(2), 139–146. <http://doi.org/10.1007/s00737-015-0499-y>

Pinsonneault, J. K., Sullivan, D., Sadee, W., Soares, C. N., Hampson, E., & Steiner, M. (2013). Association study of the estrogen receptor gene ESR1 with postpartum depression--a pilot study. *Archives of Women's Mental Health*, 16(6), 499–509. <http://doi.org/10.1007/s00737-013-0373-8>

Pio, R. (2015). HHS Public Access, 20(1), 229–262. <http://doi.org/10.1007/978-1-4614-5915-6>

Pussi, F. D. & Audi, E. A. (2000). Farmacogenética dos Antidepressivos. *Arq. Ciências Saude Unipolar*, 4, 27–31.

Rau, T., Wohlleben, G., Wuttke, H., Thuerauf, N., Lunkenheimer, J., Lanczik, M., & Eschenhagen, T. (2004). CYP2D6 genotype: Impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants - A pilot study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 75(5), 386–393.
<http://doi.org/10.1016/j.clpt.2003.12.015>

Reefhuis, J. ., Devine, O. ., Friedman, J. M. ., Louik, C. ., Honein, M. A. ., & for the National Birth Defects Prevention Study. (2015). Specific SSRIs and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *British Medical Journal*, 350, h3190. <http://doi.org/10.1136/bmj.h3190>

Reynolds, G. P., Arranz, B., Templeman, L. A., Fertuzinhos, S., & San, L. (2006). Effect of 5-HT1A receptor gene polymorphism on negative and depressive symptom response to antipsychotic treatment of drug-naïve psychotic patients. *American Journal of Psychiatry*, 163(10), 1826–1829. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.10.1826>

Ryan, A. S., & Hay, W. W. (2015). Challenges of infant nutrition research: a commentary. *Nutrition Journal*, 15(1), 42. <http://doi.org/10.1186/s12937-016-0162-0>

Sachs, G. S., Lafer, B., Stoll, A. L., Banov, M., Thibault, A. B., Tohen, M., & Rosenbaum, J. F. (1994). A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, *55*(9), 391–393. <http://doi.org/10.1002/hup>

Sachs, H. C. (2013). The Transfer of Drugs and Therapeutics Into Human Breast Milk: An Update on Selected Topics. *Pediatrics*, *132*(3), e796–e809. <http://doi.org/10.1542/peds.2013-1985>

Samuels, B. A., Anacker, C., Hu, A., Levinstein, M. R., Pickenhagen, A., Tsetsenis, T., ... Hen, R. (2016). Critical for the Antidepressant Response, *18*(11), 1606–1616. <http://doi.org/10.1038/nn.4116.5-HT1A>

Sanjuán, J., Martin-Santos, R., Garcia-Esteve, L., Carot, J. M., Guillamat, R., Gutierrez-Zotes, A., ... De Frutos, R. (2008). Mood changes after delivery: Role of the serotonin transporter gene. *British Journal of Psychiatry*, *193*(5), 383–388. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.045427>

Sansone, R. A., & Sansone, L. A. (2014). Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innovations in Clinical Neuroscience*, *11*(3–4), 37–42. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4008300&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Sato, K., Yoshida, K., Takahashi, H., Ito, K., Kamata, M., Higuchi, H., ... Otani, K. (2002). Association between -1438G/A promoter polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor gene and fluvoxamine response in Japanese patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*, *46*(3), 136–140. <http://doi.org/66394>

Schardosim, J. M., & Heldt, E. (2011). Escalas de rastreamento para depressão pós-parto: uma revisão sistemática. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, *32*(1), 159. <http://doi.org/10.1590/S1983-14472011000100021>

Schmidt, E., Piccoloto, N. M., & Müller, M. C. (2005). Depressão pós-parto: fatores de risco e repercussões no desenvolvimento infantil. *Psico-USF*, *10*(1), 61–68. Retrieved from <http://www.scielo.br/pdf/pusf/v10n1/v10n1a08.pdf>

Serretti, A., Artioli, P., Lorenzi, C., Pirovano, A., Tubazio, V., & Zanardi, R. (2004). The C (– 1019) G polymorphism of the 5-HT_{1A} gene promoter and

antidepressant response in mood disorders : preliminary findings, 453–460.

Serretti, A., Drago, A., & Liebman, M. N. (2009). Pharmacogenetics of antidepressant response. *Biomarkers for Psychiatric Disorders*, 36(2), 315–353. http://doi.org/10.1007/978-0-387-79251-4_14

Sghendo, L., & Mifsud, J. (2012). Understanding the molecular pharmacology of the serotonergic system: Using fluoxetine as a model. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(3), 317–325. <http://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01384.x>

Smits, K. M., Smits, L. J. M., Schouten, J., Stelma, F. F., Nelemans, P., & Prins, M. H. (2004). Influence of SERTPR and STin2 in the serotonin transporter gene on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depression : a systematic review, (November 2002), 433–441. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4001488>

Tatham, E. L., Hall, G. B. C., Clark, D., Foster, J., & Ramasubbu, R. (2016). The 5 - HTTLPR and BDNF polymorphisms moderate the association between uncinate fasciculus connectivity and antidepressants treatment response in major depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, (Mdd), 30–40. <http://doi.org/10.1007/s00406-016-0702-9>

van der Weide, J., & Hinrichs, J. W. J. (2006). The influence of cytochrome P450 pharmacogenetics on disposition of common antidepressant and antipsychotic medications. *The Clinical Biochemist. Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists*, 27(1), 17–25. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1390790&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Vladar, E. K., Lee, Y. L., Stearns, T., & Axelrod, J. D. (2015). HHS Public Access, 18(3), 37–54. <http://doi.org/10.1016/bs.mcb.2015.01.016>. Observing

Welford, R. W. D., Vercauteren, M., Trébaul, A., Cattaneo, C., Eckert, D., Garzotti, M., ... Visser, A. K. (2016). Serotonin biosynthesis as a predictive marker of serotonin pharmacodynamics and disease-induced dysregulation. *Scientific Reports*, 6(April), 30059. <http://doi.org/10.1038/srep30059>

Werner, E., Miller, M., Osborne, L. M., Kuzava, S., & Monk, C. (2015). Preventing postpartum depression: review and recommendations. *Archives of Women's Mental Health*, 18(1), 41–60. <http://doi.org/10.1007/s00737-014-0475-y>

Y.-A., S., J.-T., L., W.-J., D., X.-M., L., L.-C., D., T.-L., L., & C., B. (2016). Genetic variation in the tryptophan hydroxylase 2 gene moderates depressive symptom trajectories and remission over 8 weeks of escitalopram treatment. *International Clinical Psychopharmacology*, 31(3), 127–133. <http://doi.org/10.1097/YIC.000000000000115>

Yonkers, K. A., Blackwell, K. A., & Forray, A. (2014). Antidepressant Use in Pregnant and Postpartum Women, (203), 369–392. <http://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153626.Antidepressant>

Yoshida, K., Naito, S., Takahashi, H., Sato, K., Ito, K., Kamata, M., ... Ohkubo, T. (2003). Monoamine oxidase A gene polymorphism, 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism and incidence of nausea induced by fluvoxamine. *Neuropsychobiology*, 48(1), 10–13. <http://doi.org/10.1159/000071822> [pii]

Zaers, S., Waschke, M., & Ehlert, U. (2008). Depressive symptoms and symptoms of post-traumatic stress disorder in women after childbirth. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*, 29(March), 61–71. <http://doi.org/10.1080/01674820701804324>

Zhao, X., Huang, Y., Li, D., Han, C., & Kan, Q. (2015). Association between the TPH1 A218C polymorphism and antidepressant response. *Psychiatric Genetics*, 25(1), 1–8. <http://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000070>

Zhao, X., Huang, Y., Li, J., Ma, H., Jin, Q., Wang, Y., ... Zhu, G. (2012). Association between the 5-HT_{1A} receptor gene polymorphism (rs6295) and antidepressants. *International Clinical Psychopharmacology*, 1. <http://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32835818bf>

Zhou, D., Guo, J., Linnenbach, A. J., Booth-genthe, C. L., & Grimm, S. W. (2010). Role of Human UGT2B10 in N -Glucuronidation of Tricyclic and Trimipramine ABSTRACT :, 38(5), 863–870. <http://doi.org/10.1124/dmd.109.030981.broad>