



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Carolina da Fonte Favas

Relatórios de estágio e Monografia intitulada “A inflamação como elo entre a psoríase e a depressão” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Catarina Coelho, do Dr. Victor Rodrigues e da Professora Doutora Cátia Moreira de Sousa, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Carolina da Fonte Favas

Relatórios de estágio e Monografia intitulada “A inflamação como elo entre a psoríase e a depressão” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Catarina Coelho, do Dr. Victor Rodrigues e da Professora Doutora Cátia Moreira de Sousa, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2022

Eu, Ana Carolina da Fonte Favas, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016222308, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A inflamação como elo entre a psoríase e a depressão” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 5 de setembro de 2022.

Ana Carolina da Fonte Favas

(Ana Carolina da Fonte Favas)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais que me apoiam diariamente de forma incondicional, que cheios de orgulho estiveram em todos os momentos mais marcantes da minha vida académica e que nunca me deixaram desistir.

Ao meu irmão e à minha afilhada, que mesmo longe, sempre me inspiraram e torceram pelo meu sucesso.

Às amigas da faculdade que levo para a vida, que viveram comigo tudo o que Coimbra pode dar e que me ajudaram a ser melhor: Adriana, Eugénia, Pascoal e Sofia.

À Rita, que sempre me pôs um sorriso na cara e me inspirou com toda a sua dedicação.

À Professora Doutora Cátia Moreira de Sousa, que tão sabiamente me orientou e compreendeu as minhas dificuldades, mostrando uma disponibilidade surpreendente.

À Dr. Catarina Coelho, Dr. Catarina Abrantes e restante equipa da Administração Regional de Saúde pelos conhecimentos partilhados com todo o profissionalismo.

Ao Dr. Victor Rodrigues, Dr. Paulo Santos, à Dona Celeste e restante equipa da Farmácia Militar de Coimbra pelo caloroso acolhimento, amizade e carinho que demonstraram.

A todos um grande obrigado!

ÍNDICE

PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

ABREVIATURAS	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DO CENTRO, I. P. (ARSC I.P.)	8
3. ANÁLISE SWOT	9
3.1. PONTOS FORTES	9
3.1.1. Equipa dos SF-GFM	9
3.1.2. Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento - SGICM.....	10
3.1.3. Atendimento de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas	10
3.1.4. Atendimento de hemoderivados e vacinas.....	11
3.2. PONTOS FRACOS	12
3.2.1. Distância às UF e ao utente	12
3.2.2. Curta duração de estágio	12
3.3. OPORTUNIDADES	12
3.3.1. Visita à UCSP Condeixa e USF Condeixa.....	12
3.3.2. Participação na formação do INFARMED “Manhãs informativas”	13
3.3.3. Participação numa reunião da Comissão Farmácia e Terapêutica - ARS Centro (CFT-ARS).....	13
3.4. AMEAÇAS	14
3.4.1. Estágio em altura de processos de aquisição	14
3.4.2. Estimativa de consumo difícil	14
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	15
REFERÊNCIAS.....	16

PARTE II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

ABREVIATURAS	18
1. INTRODUÇÃO	19
2. FARMÁCIA MILITAR DE COIMBRA DO LABORATÓRIO NACIONAL DO MEDICAMENTO	19
3. ANÁLISE SWOT	20
3.1. PONTOS FORTES	20
3.1.1. Equipa Técnica, Integração e Acompanhamento.....	20
3.1.2. Proximidade ao utente e ao CSMC	21
3.2. PONTOS FRACOS	21
3.2.1. Falta de formações externas.....	21
3.2.2. Associação do nome comercial do medicamento à Denominação Comum Internacional	22
3.2.3. Ausência de preparação de manipulados	22
3.3. OPORTUNIDADES	23
3.3.1. Contacto com SPharm	23
3.3.2. Contacto com dispositivos médicos	23
3.4. AMEAÇAS	24

3.4.1. Dificuldade na aquisição de medicamentos, produtos de saúde e dispositivos médicos	24
3.4.2. Existência de apenas um Distribuidor Grossista.....	24
3.4.3. Diminuição de utentes	25
4. CASOS PRÁTICOS	25
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
REFERÊNCIAS.....	29

PARTE III – Monografia: "A inflamação como elo entre a psoríase e a depressão"

RESUMO	31
ABSTRACT	31
ABREVIATURAS	32
1. INTRODUÇÃO	34
2. PSORÍASE	35
3. DEPRESSÃO.....	36
4. ASSOCIAÇÃO ENTRE A PSORÍASE E A DEPRESSÃO.....	37
5. O PAPEL DA INFLAMAÇÃO.....	38
5.1. INFLAMAÇÃO NA PSORÍASE	38
5.2. INFLAMAÇÃO NA DEPRESSÃO.....	39
6. INFLAMAÇÃO COMO ELO ENTRE A PSORÍASE E A DEPRESSÃO	40
6.1. HIPERATIVIDADE DO EIXO HIPOTÁLAMO-PITUITÁRIA-ADRENAL.....	40
6.1.1. EFEITOS NA DEPRESSÃO	41
6.1.2. EFEITOS NA PELE	42
6.2. MICROBIOTA INTESTINAL	43
6.3. TRIPTOFANO E SEROTONINA.....	44
6.4. NEUROPEPTÍDEOS	45
6.4.1. SUBSTÂNCIA P.....	45
6.4.2. BDNF	45
6.4.3. NFG.....	46
6.5. MELATONINA	46
6.6. DEFICIÊNCIA DE LUZ SOLAR.....	47
7. TRATAMENTO INTEGRADO E PRESPECTIVAS FUTURAS.....	47
8. CONCLUSÃO.....	49
REFERÊNCIAS.....	50

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar **Administração Regional de Saúde do Centro, I. P.**

Sob a orientação da Dra. Catarina Coelho

ABREVIATURAS

ACES: Agrupamentos de Centros de Saúde

ARS, I. P.: Administração Regional de Saúde, Instituto Público

ARSC, I. P.: Administração Regional de Saúde do Centro, Instituto Público

CFT-ARS: Comissão de Farmácia e Terapêutica da Administração Regional de Saúde

GFM: Gabinete de Farmácia e Medicamento

Ig: Imunoglobulina

INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PNV: Programa Nacional de Vacinação

SF: Serviços Farmacêuticos

SGICM: Sistema de Gestão Integrado do Circuito Medicamento

SNS: Serviço Nacional de Saúde

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UALP: Unidade de Aprovisionamento, Logística e Património

UCC: Unidade de Cuidados na Comunidade

UCSP: Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados

UF: Unidade Funcional

URAP: Unidade de Recursos Assistenciais Partilhados

USF: Unidade de Saúde Familiar

USP: Unidade de Saúde Pública

I. INTRODUÇÃO

O Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é uma das ferramentas mais importantes para podermos aplicar todos os conhecimentos obtidos ao longo dos últimos 5 anos e assim ganhar experiência para o início da carreira farmacêutica.

Tive a oportunidade de realizar um Estágio em Farmácia Hospitalar, nomeadamente nos Serviços Farmacêuticos do Gabinete de Farmácia e do Medicamento (SF-GFM) da Administração Regional de Saúde do Centro, Instituto Público (ARSC, I.P.), em Coimbra. Sendo uma área com a qual não estava familiarizada, foi muito importante para contactar com esta outra vertente da nossa profissão nos cuidados de saúde primários.

A Farmácia Hospitalar engloba o conjunto de atividades farmacêuticas praticadas em instituições como hospitais, centros de saúde ou outros serviços com eles relacionados¹. Estas atividades são realizadas em departamentos com independência técnica, designados por Serviços Farmacêuticos (SF)¹.

O farmacêutico hospitalar está diretamente envolvido no circuito do medicamento, especialmente na aquisição, gestão de medicamentos, na sua preparação e distribuição, exercendo estas atividades nos SF, em vários níveis de cuidados².

O relatório que se segue foi realizado sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*). Assim, irei identificar os pontos fortes e fracos, as oportunidades e ameaças do Estágio em Farmácia Hospitalar, realizado nos SF-GFM da ARSC, I.P., decorrido no período de 10 de janeiro a 25 de fevereiro de 2022, com a duração de 280 horas e sob a orientação da Dra. Catarina Coelho.

2. ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DO CENTRO, I. P. (ARSC I.P.)

As Administrações Regionais de Saúde, Instituto Público (ARS, I.P.) são institutos públicos integrados na administração indireta do Estado, que garantem à população da sua área geográfica de intervenção o acesso à prestação de cuidados de saúde e que cumprem e fazem cumprir políticas e programas de saúde³. A nível nacional, as ARS, I.P. possuem cinco sedes: ARS do Norte, I.P., no Porto; ARS do Centro, I.P., em Coimbra; ARS de Lisboa e Vale do Tejo, I.P., em Lisboa; ARS do Alentejo, I.P., em Évora e ainda ARS do Algarve, I.P., em Faro³. Cada ARS, I. P. possui serviços desconcentrados designados por agrupamentos de centros de saúde do Serviço Nacional de Saúde ou ACES, sendo que na Administração Regional de Saúde

do Centro, I.P. (ARSC, I.P.) existem 6 ACES: Baixo Mondego, Baixo-Vouga, Pinhal-litoral, Dão-Lafões, Pinhal Interior Norte e Cova da Beira e prestam Cuidados de Saúde Hospitalares, Cuidados Continuados Integrados e Cuidados de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências^{3:4}.

Os ACES tipicamente compreendem várias unidades funcionais (UF) que prestam cuidados de saúde primários à respetiva população tais como: Unidade de Saúde Familiar (USF); Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados (UCSP); Unidade de Cuidados na Comunidade (UCC); Unidade de Saúde Pública (USP) e Unidade de Recursos Assistenciais Partilhados (URAP)⁵. Existem ainda outras unidades englobadas na ARSC, I. P., como a Unidade de Alcoologia de Coimbra, Centro de Respostas Integradas, Comunidade Terapêutica Arco Iris e a Unidade de Desabilitação de Coimbra, pertencentes à Divisão de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências⁶.

Existem ainda quatro estruturas de apoio especializado integradas nos Serviços Farmacêuticos da ARSC, I. P., entre as quais faz parte o Gabinete de Farmácia e Medicamento (GFM), onde foi realizado o estágio curricular, coordenado pela Dra. Catarina Coelho, que possui diversas áreas de intervenção da atividade farmacêutica, como a organização e gestão, farmácia clínica, a fármaco-economia e qualidade^{4:7}.

Aos SF-GFM da ARSC, IP compete, entre outras funções, supervisão de aquisições de medicamentos e produtos de saúde, assegurar a gestão de *stocks* de medicamentos e produtos de saúde bem como o seu acondicionamento e distribuição, garantir o uso racional, seguro e eficaz dos medicamentos e produtos de saúde, apoiar programas e projetos de promoção, prevenção e proteção de saúde, integrar comissões técnico-científicas e a elaboração de pareceres técnicos⁷.

3. ANÁLISE SWOT

3.1. PONTOS FORTES

3.1.1. Equipa dos SF-GFM

No primeiro dia foi-me apresentado o plano de estágio e normas orientadoras dos SF, as instalações da Farmácia Central e do Armazém e a sua organização, e respetiva equipa. Os SF-GFM da ARSC, coordenados pela Dra. Catarina Coelho, dispõem de uma equipa multidisciplinar constituída por Farmacêuticos, Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica, Técnicos Superiores, Assistentes Técnicos, e Assistentes Operacionais. Trata-se de uma

equipa experiente, qualificada e dinâmica, que aliada à boa disposição, simpatia e entreatura conseguiu uma ótima integração dos estagiários na mesma.

É notável o esforço de todos, sem exceção, para uma boa integração e partilha de conhecimentos, sempre com a preocupação pela aprendizagem, pelo que, considero esta equipa um ponto forte essencial para o sucesso da experiência curricular.

3.1.2. Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento - SGICM

Os SF possuem um Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM) criado pela Glintt. Trata-se de um sistema informático organizado que pretende oferecer apoio a todo o circuito do medicamento e satisfazer todas as necessidades dos SF. Permite proceder a compras, receção e distribuição de medicamentos e outros produtos, bem como a proceder à verificação e gestão de *stocks* e prazos de validade, satisfação de pedidos das UF e emissão de vários documentos⁸. Apresenta várias vantagens: armazenamento de registos, redução de erros de medicação, controlo rigoroso de *stocks*, rotação de medicamentos e produtos de saúde, economia de tempo.

Tendo em conta a quantidade e a complexidade da informação informatizada, torna-se muito mais prática e instantânea a sua consulta. Assim, considero o contacto com o SGICM um ponto forte do meu estágio, já que permite uma gestão eficiente de todo o circuito do medicamento.

3.1.3. Atendimento de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas

Os estupefacientes, psicotrópicos e as benzodiazepinas são medicamentos sujeitos a um controlo especial, e por isso integram um circuito apertado, estando armazenados num local próprio nos SF, com acesso restrito aos farmacêuticos.

Cada UF possui um *stock* predefinido destes medicamentos, adaptados às patologias habitualmente tratadas. Os pedidos de requisição deste tipo de medicamentos são feitos pelo envio do modelo de requisição de estupefacientes e psicotrópicos, designado por “ANEXO X” da Imprensa Nacional – Casa da Moeda. Quando preenchido, o anexo é enviado aos SF-GFM, para que o *stock* seja repostado com base no registo de consumo. Nas UF, a administração destes medicamentos é registada pelo enfermeiro responsável, sendo que há um anexo X para cada substância ativa. É sempre registada a identificação da substância ativa, dose, nome do utente, número de processo e data da administração, quem administrou e dados do médico

prescritor. O atendimento destes pedidos é exclusivo dos farmacêuticos, em que juntamente com os medicamentos é enviado um novo anexo X.

É um ponto forte do estágio já que fiquei a par do circuito destes medicamentos, que pelas suas características necessitam de rigor e responsabilidade para que haja um controlo eficaz no seu fornecimento e na sua utilização.

3.1.4. Atendimento de hemoderivados e vacinas

Todos os atos de requisição clínica, distribuição aos serviços e administração aos doentes de todos os medicamentos derivados do plasma humano utilizados nos estabelecimentos de saúde públicos e privados, pelo perigo de transmissão de doenças infecciosas deve ser registado da forma mais completa e eficiente possível⁹.

A terapia com **Imunoglobulina (Ig) Anti-D** é utilizada nos casos de gravidez em que a mãe é RhD negativo e o pai RhD positivo e deve ser disponibilizada às 28 semanas de gravidez, quando a grávida é Rh negativo e não se encontra sensibilizada¹⁰. Durante o atendimento, cabe aos SF registar várias informações tais como: descrição do hemoderivado, quantidade, lote, fornecedor e número de certificado de libertação do lote pela Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde (INFARMED), entre outras. Cada Ig é identificada com o nome da utente e a UF a que se destina, de modo a não haver trocas. O atendimento das Ig anti-D é realizado exclusivamente pelos farmacêuticos e é um processo bastante rigoroso. Durante o estágio colaborei na distribuição deste hemoderivado que envolve grande responsabilidade por parte de todos os profissionais envolvidos, razão pela qual o considero um ponto forte.

Os **pedidos de vacinas que provêm de Entidades Externas** também são atendidos exclusivamente pelos Farmacêuticos. É remetida aos SF-GFM uma Requisição de Vacinas por parte da Entidade Externa, posteriormente validada pelo farmacêutico e caso esta seja válida o pedido é atendido e enviado. Durante o estágio, pude estar em contacto com os processos de armazenamento de vacinas e o acondicionamento aquando da sua distribuição para as UF. Os SF têm um papel importante para o êxito do Plano Nacional de Vacinação (PNV), tanto a nível de segurança para o utente como a nível económico por redução de desperdícios, daí considerar o atendimento destas vacinas um ponto forte.

3.2. PONTOS FRACOS

3.2.1. Distância às UF e ao utente

O papel do Farmacêutico centra-se no bem-estar e saúde do utente e da população em geral. Neste sentido, é importante uma presença assídua do farmacêutico nas UF de modo a aumentar a eficiência do circuito do medicamento e redução de custos, permitindo a sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Porém, nos Cuidados de Saúde Primários, tendo em conta a elevada quantidade de utentes e de UF que cada farmacêutico tem a seu cargo, bem como a localização dos SF-GFM, há uma dificuldade de deslocação às unidades, tornando-se complicado manter uma proximidade.

3.2.2. Curta duração de estágio

Durante os cinco anos de curso, existe apenas uma unidade curricular que aborda teoricamente esta vertente, não havendo um verdadeiro conhecimento prático relativamente a esta área.

Assim, tendo em conta o plano de estudo do MICF, o tempo limitado do estágio não permite uma completa familiarização com todas as vertentes, uma vez que este acaba quando as nossas competências se encontram elevadas, quebrando o seu desenvolvimento, para além de várias funções serem da estreita responsabilidade do farmacêutico, podendo apenas auxiliar. Visto que falamos da área da farmácia hospitalar, de difícil acesso profissional, o tempo de estágio poderia ser alargado para uma melhor consolidação das funções do farmacêutico hospitalar.

3.3. OPORTUNIDADES

3.3.1. Visita à UCSP Condeixa e USF Condeixa

As visitas às UF do seu ACES fazem parte das responsabilidades dos farmacêuticos da ARSC, I.P. As suas funções passam por examinar a execução de protocolos implementados, ajustar os *stocks*, verificação de prazos de validade, verificação de condições de armazenamento e erros na organização. É importante que periodicamente haja este controlo de forma a melhorar a gestão dos consumos.

Assim, algumas irregularidades foram observadas durante a visita, nomeadamente, o armazenamento indevido de reagentes em caixas de cartão, em prateleiras altas, separação dos produtos ineficaz, bem como acumulação de vacinas do PNV. Também nestas visitas foi

introduzido aos profissionais de saúde responsáveis o conceito de armazém avançado, bem como as suas vantagens e desvantagens. Os profissionais de saúde das UF estão sujeitos a uma elevada carga de trabalho, porém, em colaboração com os farmacêuticos dos SF-GFM, buscam melhorias contínuas e novas ideias, focando-se no utente.

Foi uma oportunidade importante pois foi possível contactar com outros profissionais de saúde e uma visão mais aprofundada sobre o funcionamento das UF.

3.3.2. Participação na formação do INFARMED “Manhãs informativas”

As sessões “Manhãs Informativas” são eventos que têm como objetivo promover o acesso regular à contínua atualização de conhecimentos sobre as atividades regulamentares e científicas e a partilha de informação sobre as atividades do INFARMED com relevância a nível nacional e europeu¹¹.

A realização destas sessões foi interrompida com a pandemia, mas foram retomadas em 2022, sendo que o tema do mês de Fevereiro foi “Medicamentos Biossimilares”. No dia 23 de fevereiro, foi então abordado o acesso aos medicamentos biossimilares no SNS, financiamento e utilização, bem como uma perspetiva regulamentar sobre os mesmos. Diversos profissionais nacionais e internacionais participaram e mostraram o importante papel do farmacêutico hospitalar nesta área.

Esta sessão informativa foi uma mais-valia pelos conhecimentos que aprofundei e pelos novos que adquiri sobre este tema.

3.3.3. Participação numa reunião da Comissão Farmácia e Terapêutica - ARS Centro (CFT-ARS)

Durante o estágio, foi-me proporcionada a possibilidade de assistir e participar numa reunião da CFT-ARS Centro. As CFT-ARS foram criadas junto de cada uma das ARS I.P., e compete-lhes acompanhar regularmente a prescrição, dispensa e utilização de medicamentos¹². Funcionam como órgãos de apoio técnico das ARS I.P. que garantem ferramentas para o uso racional do medicamento bem como o estabelecimento de uma política de prescrição rigorosa¹². A comissão é constituída por médicos e farmacêuticos e integram um representante da Ordem dos Médicos e um da Ordem dos Farmacêuticos¹².

Para esta reunião foi-me solicitada a realização de duas pequenas apresentações sobre medicamentos biossimilares e sobre Farmacovigilância, temas que serão trabalhados ao longo

das reuniões seguintes. Assim, participando na reunião pude observar o farmacêutico em colaboração com o médico e o seu importante papel na promoção da segurança do doente, da qualidade do serviço prestado e da sustentabilidade do SNS.

3.4. AMEAÇAS

3.4.1. Estágio em altura de processos de aquisição

Os processos de aquisição são realizados pelos SF em colaboração com a Unidade de Aprovisionamento, Logística e Património (UALP). Os SF consultam o catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, convidando todos os fornecedores a elaborar uma proposta relativamente aos medicamentos e produtos de saúde que pretendem adquirir. Após verificação dos documentos necessários e especificações técnicas exigidos a todas as propostas, é escolhida a mais favorável a nível de custos.

O estágio foi realizado nos meses de janeiro e fevereiro que tipicamente é uma altura em que ainda não estão concluídos os processos de aquisição. No ano de 2022 foram feitos esforços para que estes processos fossem iniciados ainda no ano de 2021, dada a sua morosidade, porém ainda não foi suficiente, verificando-se rutura de *stock* ou *stock* reduzido de alguns medicamentos e produtos de saúde, dificultando a satisfação dos pedidos das UF.

Trata-se de uma ameaça à prestação dos cuidados de saúde primários à comunidade, já que pode ser necessário racionar o fornecimento de medicamentos e restantes produtos às UF ou mesmo ser impossível este fornecimento, prejudicando o utente.

3.4.2. Estimativa de consumo difícil

Uma das principais responsabilidades dos SF passa por assegurar uma gestão e controlo adequados de *stocks* de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde. O objetivo é garantir a satisfação das requisições e distribuição destes produtos a todas as áreas funcionais da ARSC, sem atrasos e evitar ruturas de *stock*. Assim, é importante conhecer com exatidão que medicamentos e que quantidades se encontram em cada farmácia dos SF e nas UF.

Porém, há fatores não controláveis e imprevisíveis, como alterações ao PNV ou o aumento do consumo de certos medicamentos com *stock* curto, que provocam uma rutura de *stock* ou um aumento imprevisto da despesa. Muitas vezes, também verificamos uma acumulação de

stocks desnecessários nas UF, que realizam pedidos de produtos sem consultarem os níveis existentes ou por receio de roturas de *stocks*. Os processos de aquisição realizados em colaboração com a UALP são estimados para um *stock* anual, dificultando, também, a gestão.

Por estes motivos, a estimativa de consumo anual é difícil e desadequada e consiste numa ameaça à correta prestação de cuidados de saúde primários à população, prejudicando os utentes.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até ter iniciado o estágio curricular na ARSC, IP, a presença e funções do farmacêutico nos cuidados de saúde primários eram, para mim, pouco conhecidas. Após 2 meses de contacto com a área da Farmácia Hospitalar em que pude observar e auxiliar em todas as funções que fazem parte do dia-a-dia de um farmacêutico nos SF da ARSC, I.P., terminei este estágio com um balanço muito positivo, sentindo-me valorizada e realizada tanto a nível pessoal como profissional. Tive a oportunidade de desenvolver competências sociais, aprofundei os conhecimentos teóricos e práticos num ambiente de exercício profissional e acima de tudo pude compreender a importância do papel que o farmacêutico desempenha e a importância da sua integração em equipas multidisciplinares.

Toda a experiência e conhecimentos transmitidos pelos farmacêuticos dos SF-GFM foram essenciais para que pudesse compreender este papel dos farmacêuticos hospitalares nos serviços farmacêuticos, nomeadamente na gestão, distribuição e preparação de medicamentos. Assim, apesar de todas as dificuldades de um organismo público, temos a responsabilidade de fazer mais e melhor nesta área, valorizando cada vez mais o farmacêutico, tendo sempre como foco o doente.

Não posso terminar sem deixar um agradecimento especial a toda a equipa dos SF-GFM da ARSC I.P., por toda a boa disposição, carinho e experiências partilhadas, fundamentais para o sucesso deste estágio curricular.

REFERÊNCIAS

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE E ASSISTÊNCIA - **Decreto-Lei n.º 44204, de 22 de fevereiro** [Consult. 29 jul. 2022]. Disponível em <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/44204-1962-517785>.
2. BROU, Maria Helena Lamas; *et al.* - **Manual da Farmácia Hospitalar** [Consult. 29 jul. 2022]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>.
3. **Decreto-Lei n.º 22/2012 de 30 de janeiro.** [Consult. 24 ago. 2022]. Disponível em <https://files.dre.pt/l/s/2012/01/02100/0051300516.pdf>.
4. TERESO, José Manuel Azenha; *et al.* - Plano de Atividades 2017. 2017.
5. **Decreto-Lei n.º 28/2008 de 22 de fevereiro.** [Consult. 24 ago. 2022]. Disponível em <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/04/Decreto-Lei-n.º-282008.-DR-38-SÉRIE-I-de-2008-02-22.pdf>.
6. **Comportamentos Aditivos e Dependências.** [Consult. 29 jul. 2022]. Disponível em <https://www.arscentro.min-saude.pt/dicad/>.
7. ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DO CENTRO I.P. - **Deliberação n.º 400/2013** [Consult. 29 jul. 2022]. Disponível em <https://files.dre.pt/2s/2013/02/035000000/0679706806.pdf>.
8. APRENDIS - **Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento.** [Consult. 29 jul. 2022]. Disponível em <http://aprendis.gim.med.up.pt/index.php/HS-SGICM>.
9. MINISTÉRIO DA DEFESA NACIONAL; MINISTÉRIO DA SAÚDE - Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro. **Diário da República, 2ª série, n.º 251.** 2000.
10. DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE - Circular Normativa: Profilaxia da Isoimunização Rh. 2007.
11. **INFARMED, I.P. retoma sessões de «Manhãs Informativas» - INFARMED, I.P.** [Consult. 3 jul. 2022]. Disponível em https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed-/journal_content/56/15786/5304171.
12. **Portaria n.º 126/2017 de 30 de março.** [Consult. 3 jul. 2022]. Disponível em <https://files.dre.pt/l/s/2017/03/06400/0167301678.pdf>.

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Militar de Coimbra do Laboratório Nacional do Medicamento

Sob a orientação do Dr. Victor Rodrigues

ABREVIATURAS

ADM: Assistência na Doença aos Militares

ADSE: Direção-Geral de Proteção Social aos Funcionários e Agentes da Administração Pública

CSMC: Centro de Saúde Militar de Coimbra

DCI: Denominação comum internacional

DFA: Deficientes das Forças Armadas

FFUC: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FH: Farmácia Hospitalar

FMC: Farmácia Militar de Coimbra

GNR: Guarda Nacional Republicana

IASFA: Instituto de Ação Social das Forças Armadas

LAC: Laboratório de Análises Clínicas

LM: Laboratório Nacional do Medicamento

LMPQF: Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM: Medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM: Medicamentos sujeitos a receita médica

PSP: Polícia de Segurança Pública

SAD: Serviços de Assistência na Doença

SWOT: *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*

UC: Unidade Curricular

I. INTRODUÇÃO

Para terminar o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) é necessária a realização obrigatória de um Estágio Curricular em Farmácia Comunitária.

O farmacêutico comunitário é frequentemente o primeiro profissional de saúde a quem a população recorre quando têm problemas relacionados com saúde. Assim, ao fim de quatro anos e meio de formação teórica e prática, iniciei uma etapa essencial para consolidar e aplicar todos os conhecimentos adquiridos ao longo do meu percurso académico e para desenvolver novas competências essenciais para o futuro.

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária foi realizado na Farmácia Militar de Coimbra do Laboratório Nacional do Medicamento, sob a orientação do Diretor Técnico, o Dr. Victor Rodrigues. Teve início a 2 de março de 2022 e término a 8 de julho de 2022, com uma duração de 660 horas. O presente relatório está organizado segundo uma análise SWOT das atividades desenvolvidas em estágio. Serão ainda relatados cinco casos práticos com que me deparei durante o estágio.

2. FARMÁCIA MILITAR DE COIMBRA DO LABORATÓRIO NACIONAL DO MEDICAMENTO

O Laboratório Militar foi criado em 1918 como Farmácia Central do Exército, com a missão de fornecer medicamentos ao Exército e à Marinha¹. Em 1947 passou a designar-se Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (LMPQF). Durante a Guerra do Ultramar, desenvolveu uma grande atividade no reabastecimento de medicamentos às Forças Armadas Portuguesas em ação, através das várias sucursais instaladas no Ultramar Português². Em 2020, sucede ao LMPQF, o Laboratório Nacional do Medicamento (LM) inserido na orgânica do Exército, dotado de autonomia administrativa e financeira e património próprio³.

Como laboratório do Estado, o LM tem como missão contribuir para o desenvolvimento da investigação e produção de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde⁴. O LM apoia as Forças Armadas na logística farmacêutica militar do medicamento e do dispositivo médico, na cooperação técnico-militar, no desenvolvimento de ações sanitárias, na realização de análises clínicas e apoia a nível farmacêutico militar e aos deficientes das Forças Armadas (DFAs)⁴.

Atualmente, a sede do LM localiza-se em Lisboa, e possui sete farmácias espalhadas pelo país, nomeadamente: Olivais, Oeiras, Lumiar, Coimbra, Porto, Évora e Santa Margarida. A Farmácia Militar de Coimbra (FMC), onde foi realizado o estágio curricular, encontra-se aberta ao público em dias úteis, das 9h às 17h. Não realiza atendimento permanente, de reforço ou disponibilidade. Situa-se na Rua Vandelli, em Coimbra, nas imediações do Centro de Saúde Militar de Coimbra (CSMC).

Neste momento, a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) apenas pode ser feita aos utentes beneficiários de 4 principais subsistemas de saúde: Assistência na Doença aos Militares/ Instituto de Ação Social das Forças Armadas (ADM/IASFA); Serviços de Assistência na Doença da Guarda Nacional Republicana (SAD/GNR), Serviços de Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública (SAD/PSP) e ainda Assistência na Doença aos Servidores Cívicos do Estado (ADSE), sendo necessária a apresentação do cartão comprovativo do subsistema de saúde. Dentro dos beneficiários de ADM/IASFA, alguns utentes são portadores da Portaria n.º1034/2009, de 11 de setembro, sendo categorizados como Deficientes das Forças Armadas (DFAs)⁵. Esta categoria inclui o cidadão português que, ao sacrificar-se pela defesa da Pátria adquiriu deficiência, física ou psicológica⁶. No entanto, para a cedência de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e outros produtos, qualquer militar ou civil pode ser atendido na Sucursal.

A equipa técnica é constituída pelo Chefe da Sucursal Tenente Coronel Farmacêutico Paulo Santos, pelo Diretor Técnico Dr. Victor Rodrigues, pela Assistente Administrativa Celeste Casquilho e pelo Assistente Administrativo Vítor Nogueira.

3. ANÁLISE SWOT

3.1. PONTOS FORTES

3.1.1. Equipa Técnica, Integração e Acompanhamento

Um dos fatores que contribuiu para o sucesso deste estágio foi a equipa técnica e o seu acompanhamento. Foi com esta equipa que partilhei quatro meses intensos, que me permitiram obter as capacidades necessárias para uma carreira de sucesso. Desde o primeiro dia do estágio na FMC que a sua simpatia, amabilidade e disponibilidade se fizeram sentir. Todos os membros da equipa se mostraram disponíveis para responder a qualquer dúvida, facilitando o processo de aprendizagem. Trata-se de uma equipa dinâmica, competente, e

muito experiente, que trabalha em conjunto para o bem do utente tentando sempre ir ao encontro das suas necessidades.

Passando pelo trabalho administrativo, pela dispensa de medicamentos e ainda pelo aconselhamento farmacêutico de qualidade, a equipa criou as condições necessárias e transmitiu conhecimentos para que ao fim de algumas semanas a autonomia e confiança se fizessem sentir, e pudesse participar em todos os serviços inerentes à farmácia. Assim, considero a equipa técnica e todo o seu profissionalismo e sensibilidade um ponto forte no meu estágio.

3.1.2. Proximidade ao utente e ao CSMC

A FMC possui uma população alvo muito específica com utentes fidelizados há anos, o que permite um melhor acompanhamento do doente e de todo o seu historial medicamentoso. Tendo em conta que a FMC se encontra nas imediações do CSMC, muitos utentes são seguidos neste local, o que permite um maior contacto com prescritores e outros profissionais de saúde, em caso de ser necessário resolver algum problema. É notável o acompanhamento personalizado e a dedicação que permitem estabelecer uma relação forte com o utente e uma melhor capacidade de resposta às necessidades do utentes. Para minha surpresa, os utentes procuravam o farmacêutico muitas vezes antes de procurarem o médico, para o esclarecimento de dúvidas relacionadas com medicamentos e saúde. Outro ponto a destacar é a confiança dos utentes nos estagiários.

Desta forma, considero a proximidade ao utente um ponto forte, já que me foram dadas as ferramentas e o tempo necessário para criar uma ligação de confiança com os utentes e pude transmitir informações e aconselhamento de forma rigorosa e profissional.

3.2. PONTOS FRACOS

3.2.1. Falta de formações externas

A profissão farmacêutica exige formação contínua, já que novos medicamentos e produtos de saúde estão a entrar no mercado. As formações externas são uma boa ferramenta para permanecer sempre atualizado sobre estes produtos, permitindo melhorias no aconselhamento farmacêutico, mas também para aprofundar conhecimentos já obtidos. Durante o meu estágio curricular em farmácia comunitária apenas tive a oportunidade de participar num *webinar*, dinamizado pela Escola Superior de Saúde, relativa a proteção solar.

As entidades farmacêuticas de áreas da dermofarmácia e cosmética, medicamentos de uso veterinário, dispositivos médicos e MNSRM não divulgam este tipo de formações junto da FMC. Porém, esta situação foi ultrapassada com toda a disponibilidade na transmissão de conhecimentos pela equipa, facultando uma explicação mais pormenorizada sobre estes produtos, para que posteriormente pudesse partilhar de forma mais assertiva informações úteis com os utentes. Assim, considero a falta de formações um ponto fraco, já que assistindo a este tipo de atividades, poderia ter uma formação mais enriquecida e um melhor desempenho no aconselhamento farmacêutico.

3.2.2. Associação do nome comercial do medicamento à Denominação Comum Internacional

Durante quatro anos e meio de formação teórica do MICF são abordados grande parte dos princípios ativos, detalhando os seus mecanismos de ação, efeitos terapêuticos, reações adversas, interações. No entanto, raramente são associados aos seus nomes comerciais. Aliado à prescrição médica por DCI, inicialmente senti dificuldades para fazer corresponder o princípio ativo ao nome comercial, não sendo capaz de responder a questões de forma imediata acabando por pedir ajuda ou consultar o SPharm, o que tornava o atendimento menos fluido e causava alguma desconfiança por parte do utente.

Naturalmente, com o decorrer do estágio e com a realização de tarefas de *back office*, como verificar prazos de validade, armazenar medicamentos e gestão de encomendas, consegui ter um maior contacto com os nomes comerciais e comecei a identificar e a associar mais facilmente o nome comercial e a DCI. Ainda assim, e confiante que conhecimento é adquirido com experiência, considero um ponto fraco no meu estágio.

3.2.3. Ausência de preparação de manipulados

Atualmente, a preparação de medicamentos manipulados é residual na maioria das farmácias comunitárias. Neste momento, a FMC não possui instalações com as condições necessárias e adequadas para a preparação de manipulados. Desta forma, não tive a oportunidade de preparar medicamentos manipulados ou de realizar qualquer procedimento a estes associado, como registo, cálculo de preços ou preparação de rótulos. Sempre que estes são solicitados os pedidos são reencaminhados para outras farmácias. Assim, considero um ponto fraco, já que não tive a oportunidade colocar todos os conhecimentos de Farmácia Galénica em prática.

3.3. OPORTUNIDADES

3.3.1. Contacto com SPharm

O SPharm é o sistema informático utilizado na FMC, criado e gerido pela SoftReis[®]. Apesar de apenas ter contactado com o SIFARMA[®], mostrou-se um sistema intuitivo e fácil de usar, permitindo executar todas as tarefas necessárias para o funcionamento e gestão da farmácia. Permite realizar a preparação e receção de encomendas, registo de vendas, devoluções, mas também consultar fichas de artigos, *stocks*, posologias, alerta de interações medicamentosas, resumo das características do medicamento. Apesar de a maioria das farmácia utilizar o sistema SIFARMA[®] de Glintt, considero o uso do SPharm uma oportunidade, pois pude contactar com um novo sistema e explorar todas as potencialidades deste *software*.

3.3.2. Contacto com dispositivos médicos

Durante o estágio tive contacto com vários dispositivos médicos e reagentes. Uma das funções da FMC é fornecer vários produtos à Farmácia Hospitalar (FH) e ao Laboratório de Análises Clínicas (LAC). A FH gere o armazenamento, controlo e distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde, e reabastece os diferentes serviços do CSMC, conforme as suas necessidades. Também a FMC abastece o LAC do CSMC com kits e reagentes para as análises clínicas. Isto permitiu-me contactar com múltiplos fornecedores, mas também perceber o funcionamento de abastecimento de um serviço de saúde desde a sua requisição até ao seu fornecimento. Outra das responsabilidades da FMC é requisitar e adquirir todos os dispositivos médicos que os DFAs necessitem, devido a traumas relacionadas com a guerra, como próteses, calçado, aparelhos auditivos ou colchões anti-escaras. Outros dispositivos médicos muito procurados são fraldas, resguardos, pensos e meias de compressão.

Desde o início do estágio tive informações sobre as características destes produtos para que pudesse esclarecer os utentes e aconselhá-los da melhor opção. Assim, a grande quantidade, variedade e rotatividade de dispositivos médicos e o facto de participar na aquisição e distribuição destes foi um ponto forte para a minha aprendizagem, já que a unidade curricular de Dispositivos Médicos é opcional e os meus conhecimentos sobre os produtos eram limitados.

3.4. AMEAÇAS

3.4.1. Dificuldade na aquisição de medicamentos, produtos de saúde e dispositivos médicos

No início do estágio, deparei-me com gavetas e prateleiras de medicamentos, suplementos e dispositivos médicos muito vazias. Tratando-se de uma instituição do Estado, sempre que a FMC precisa de encomendar produtos é necessária a atribuição de um “Cabimento de Compromisso”, uma autorização de despesa, em que o estado se compromete a pagar aos fornecedores. Com o chumbo do Orçamento do Estado para 2022, o Estado passou a ser gerido em regime de duodécimos, foram adiados os lançamentos dos concursos públicos. Quando o valor dos cabimentos esgotava não era possível encomendar mais medicamentos ou outros produtos. Ainda assim, e sem poder repor *stocks*, foi feita uma excelente gestão e aprovisionamento dos medicamentos, o que permitiu que os utentes não ficassem totalmente sem medicamentos. Porém, muitos utentes não compreendiam a razão de todos os seus medicamentos não estarem disponíveis nem por encomenda. Outros utentes foram obrigados a recorrer a outras farmácias na tentativa de obter toda a medicação. Após a abertura de um concurso público com o objetivo de fornecer todas as farmácias do LM no país, a situação foi resolvida e não houve mais falhas. Deste modo, considero a dificuldade na aquisição de medicamentos e toda a burocracia associadas uma ameaça ao estágio, já que dificultou o atendimento e aconselhamento aos utentes.

3.4.2. Existência de apenas um Distribuidor Grossista

Durante o estágio, a Plural foi o único fornecedor diário da FMC, com entregas duas vezes por dia, de manhã e ao início da tarde. Ora, a realidade é que muitas vezes, os medicamentos e suplementos alimentares se encontravam esgotados ou sob rateio no fornecedor, não sendo possível satisfazer de imediato as necessidades dos utentes nem de dar uma previsão para a disponibilidade dos produtos. A reposição de *stock* é fundamental para satisfazer as necessidades dos utentes. Na impossibilidade de o fazer, muitos utentes procuraram outras alternativas fora da FMC, contribuindo para a diminuição de utentes. Assim, considero a existência de apenas um distribuidor grossista uma ameaça já que é frequente os medicamentos e suplementos alimentares se encontrarem esgotados ou sob rateio.

3.4.3. Diminuição de utentes

Ao longo dos anos, o CSMC tem diminuído a sua oferta a nível de especialidades e consequentemente diminuindo o número de consultas. Isto, juntamente com incapacidade de aquisição dos medicamentos, diminuição de financiamento e elevada burocracia leva à diminuição do número de utentes.

A diminuição de utentes afetou negativamente o meu estágio já que não tive contacto com uma maior diversidade de utentes nem a patologias características de determinadas faixas etárias, como em bebés ou adolescentes. Ainda assim, o menor movimento permitiu-me prolongar-me mais nos aconselhamentos e criar uma melhor relação com os utentes. Pude também aprender mais sobre a FMC e explorar todos os produtos existentes na farmácia com mais afinco.

4. CASOS PRÁTICOS

Caso Prático 1

Um utente, com idade entre os 70 e os 75 anos, dirigiu-se à farmácia com o intuito de comprar um protetor solar para a sua “careca”. Verifiquei que o senhor realmente possuía alopecia androgénica e já tinha algumas manchas acastanhadas e mais ásperas resultantes da exposição crónica ao sol.

Tendo em conta estes sinais, recomendei Eryfotona® AK-NMSC Fluido FPS 100+, da ISDIN. Trata-se de um dispositivo médico especialmente aconselhado para a prevenção da queratose actínica e do fotoenvelhecimento com fotoproteção muito elevada. Diariamente, deve aplicar uma camada generosa sobre toda a zona afetada e outras zonas de risco como a face, duas vezes por dia, de manhã e ao meio-dia.

No entanto, frisei algumas recomendações não farmacológicas: evitar o tempo de exposição ao sol e evitar a exposição entre as 12h e as 16h e sempre que possível utilizar chapéu e óculos escuros. Realcei ainda a importância da utilização do protetor solar mesmo em dias nublados.

Caso Prático 2

Uma senhora, com cerca de 50 anos, dirigiu-se à farmácia e queixou-se de dor de cabeça, dor ao carregar nos seios nasais e com o nariz sempre “entupido”. Questionei se tinha febre

ou rinorreia com pus amarelado ou esverdeado, ao qual a senhora respondeu que não. Assumi que se trataria de uma crise de sinusite, que ocorrem geralmente após infecção viral do trato respiratório superior.

Assim, de forma a aliviar a congestão nasal recomendei Rhinomer® força 2. É um *spray* nasal natural de água do mar isotónica para limpeza das fossas nasais. Tendo em conta os sintomas nasais recomendei que fosse utilizado 4 a 6 vezes por dia. Deve inclinar a cabeça para um lado e introduzindo o aplicador na narina superior, pressionar o aplicador durante 1 a 2 segundo e deixar atuar uns segundos para depois repetir na outra narina.

Não havendo nenhuma contra-indicação, cedi também Paracetamol 500 mg sob a forma de comprimidos, a fim de melhorar a dor dos seios nasais e a dor de cabeça. Indiquei a toma de 1 a 2 comprimido até um máximo de 4 vezes por dia, esperando pelo menos 4 a 6 horas entre as tomas. Se não sentir melhorias na dor após 5 dias deve consultar um médico. Para além disto, aconselhei algumas medidas não farmacológicas: evitar assoar com demasiada força para impedir a disseminação para o ouvido, evitar alérgenos, ingerir muitos líquidos e humidificar o ambiente.

Caso Prático 3

Um senhor com cerca de 55 anos dirigiu-se à farmácia e queixou-se de prurido no couro cabeludo e na zona da barba e que também vê “flocos” esbranquiçados a cair após coçar. Explicou ainda que sente o couro cabeludo seco e a “repuxar”. Quando observei o senhor, sempre que mexia no cabelo, algumas placas cinzentas depositavam-se nos ombros e no pescoço, coerente com o curso de caspa seca.

Desta forma, recomendei o uso de Tedol® champô com cetoconazol a 20 mg/g. O champô deve atuar no couro cabeludo entre 5 e 10 minutos antes de ser enxaguado. Para iniciar o tratamento deve utilizar duas vezes por semana, durante 2 - 4 semanas. Caso não verifique melhorias após este tempo, deve procurar um especialista e ser reavaliado.

Nos intervalos do uso do Tedol® deve ser usado um champo suavizante, neutro e que produza pouco sabão. Assim, aconselhei *Nodé Shampooing fluide* da Bioderma®, um champo suavizante e bem tolerado que pode ser utilizado diariamente. Deve ainda evitar coçar a cabeça, escovar o cabelo com regularidade, evitar água do banho muito quente.

Caso Prático 4

Uma senhora com cerca de 80 anos veio à farmácia levantar a sua medicação habitual e aproveitou para questionar acerca da sua unha do dedo polegar, que segundo a senhora devia ter algum problema porque estava diferente das restantes. Observei a unha, e verifiquei que realmente se encontrava engrossada, amarelada, com um aspeto áspero e quebradiço. A senhora posteriormente referiu que sentia dor ao realizar algumas tarefas.

Confirmei que se trataria de uma onicomicose, provavelmente provocado por um fungo. Expliquei que por ser contagioso é fácil a infeção difundir-se para a unha do lado, sendo importante tratar logo que se repare nos sintomas.

Neste caso, a senhora preferiu um verniz medicamentoso para aplicar na unha. Aconselhei a aplicação de Amorolfina Zentiva 50 mg/ml, já que, para além do verniz, a embalagem contém as compressas de limpeza, aplicadores e limas para a unha afetada. É um medicamento que deve ser aplicado uma ou duas vezes por semana na unha da mão afetada durante 6 meses. Posteriormente expliquei como aplicar o verniz: utilizando uma das limas, deve limar muito bem a superfície da unha e limpar com a compressa fornecida e depois aplicar o verniz medicamentoso. Sempre que for necessário aplicar o verniz, deve repetir este procedimento.

Alertei ainda que o sucesso do tratamento depende da aplicação do verniz na posologia indicada, sem interrupções, até que a unha regenere.

Caso prático 5

Uma utente com cerca de 65 anos dirigiu-se à farmácia e solicitou Doce Alívio[®]. A utente, quando questionada, indica que neste momento não está obstipada, mas frequentemente passa “dias sem defecar” e quer estar já prevenida levando o Doce Alívio[®].

Expliquei à senhora que os laxantes de contacto, como o Doce Alívio[®], são muito agressivos e não devem ser utilizados durante mais de 1 semana. Referi ainda que o uso continuado poderá mesmo aumentar os sintomas de obstipação e que estes devem ser reservados para situações muito pontuais. Assim, deve-se sempre preferir tentar medidas não farmacológicas, como modificação da dieta, algo que a utente referiu não colocar em prática.

Neste sentido, aconselhei a utente a trocar para um laxante osmótico, substâncias solúveis não absorvíveis que aumentam a fluidez das fezes, como o Dulcosoft[®]. Para além de sensibilizar para uma utilização mais moderada dos laxantes aconselhei outras medidas não farmacológicas como: aumentar o consumo de fibra, aumentar a ingestão de líquidos, proceder a reeducação

do intestino tentando defecar sempre à mesma hora, não ignorar o reflexo de defecação e diminuir progressivamente a dose de laxante.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio curricular em Farmácia Comunitária constitui um momento marcante na formação académica e pessoal de todos os estudantes.

Faço um balanço muito positivo desta etapa final do MICF. Durante quatro meses tive a oportunidade aplicar e consolidar todos os conhecimentos adquiridos, participar em todas as atividades e funções da Farmácia e diariamente sair da minha zona de conforto. O primeiro contacto com o utente foi um desafio. Com o apoio e esforço de toda a equipa adquiri novas competências nomeadamente na comunicação e interação com o doente, aconselhamento, e acima de tudo desenvolver empatia para com o utente.

Fez-me perceber que nunca estaremos totalmente preparados para o atendimento ao público e que é imperativo uma aprendizagem contínua para que, de forma assertiva, consigamos aconselhar todos os utentes e promover a saúde e o bem-estar, solidificando o farmacêutico como um profissional de saúde indispensável na sociedade.

Para terminar, quero reconhecer todo o profissionalismo da equipa da FMC do LM, sem a qual esta experiência tão enriquecedora não teria sido possível. Os seus exemplos, conhecimentos e conselhos serão essenciais para iniciar a atividade profissional.

REFERÊNCIAS

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Laboratório Militar comemorou centenário.** [Consult. 4 ago. 2022]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/laboratorio-militar-comemorou-centenario/>
2. MÓRA, José Damas - **LABORATÓRIO MILITAR DE PRODUTOS QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS.** 2ª ed. Lisboa [Consult. 4 ago. 2022]. Disponível em http://www.aofa.pt/rimp/Livro_LM_Final.pdf
3. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - **Lei n.º 2/2020, de 31 de março.** [Consult. 4 ago. 2022]. Disponível em <https://dre.pt/dre/legislacao-consolidada/lei/2020-130893466>
4. EXÉRCITO PORTUGUÊS - **Laboratório Nacional do Medicamento.** [Consult. 27 jul. 2022]. Disponível em <https://www.exercito.pt/pt/quem-somos/organizacao/ceme/cmdlog/lnm>
5. MINISTÉRIOS DAS FINANÇAS E DA ADMINISTRAÇÃO PÚBLICA E DA DEFESA NACIONAL - **Portaria n.º 1034/2009 de 11 de Setembro** [Consult. 28 jul. 2022]. Disponível em <https://files.dre.pt/lis/2009/09/17700/0622206223.pdf>
6. MINISTÉRIO DA DEFESA NACIONAL - **Decreto-Lei n.º 43/76 de 20 de janeiro.** [Consult. 28 jul. 2022]. Disponível em <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/43-1976-506028>

PARTE III

Monografia

“A inflamação como elo entre a psoríase e a depressão”

Sob a orientação da Professora Doutora Cátia Moreira de Sousa

RESUMO

A psoríase vulgar é um distúrbio cutâneo crônico, imunomediado e inflamatório que afeta aproximadamente 2% da população global. Manifesta-se como placas eritematosas bem definidas, com escamas brancas ou prateada. As lesões físicas da psoríase têm um grande impacto na qualidade de vida; os doentes apresentam frequentemente depressão e ansiedade.

A depressão é uma das doenças mentais mais prevalentes a nível global, bem como uma das mais debilitantes. Caracteriza-se por diminuição de humor, diminuição dos interesses, diminuição da função cognitiva e perturbações sono ou apetite.

A depressão na psoríase tem sido tradicionalmente explicada como uma resposta a fatores psicossociais e diminuição da qualidade de vida. No entanto, existem evidências de que a depressão major e a psoríase podem estar ligadas através de mecanismos inflamatórios. A compreensão desta relação entre a psoríase e a depressão poderá ajudar a melhorar a gestão dos tratamentos e a descobrir novos alvos terapêuticos.

Palavras-chave: psoríase; depressão; inflamação; eixo HPA; microbiota intestinal; melatonina; triptofano; serotonina; vitamina D.

ABSTRACT

Psoriasis vulgaris is a chronic, immune-mediated, inflammatory skin disorder that affects approximately 2% of the global population. It manifests as well-defined erythematous plaques with white or silver scales. The physical lesions of psoriasis have a major impact on quality of life; patients often experience depression and anxiety.

Depression is one of the most prevalent mental illnesses globally, as well as one of the most debilitating. It is characterized by decreased mood, decreased interest, decreased cognitive function and disturbed sleep or appetite.

Depression in psoriasis has traditionally been explained as a response to psychosocial factors and decreased quality of life. However, there is evidence that depression and psoriasis may be linked through inflammatory mechanisms. Understanding this relationship between psoriasis and depression will help to improve the treatment management and discover new therapeutic targets.

Keywords: psoriasis; depression; inflammation; HPA axis; gut microbiota; melatonin; tryptophan; serotonin; vitamin D.

ABREVIATURAS

ACTH: Hormona Adrenocorticotrópica

BDNF: Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

CRH: Hormona Libertadora de Corticotrofina

CRHRI: Recetor CRH tipo I

Eixo HPA: eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

GC: Glucocorticóides

GR: Recetor Glucocorticóide

IDO: indoleamina-2,3-dioxigenase

IFN: interferão

IL: interleucina

LPS: lipopolissacarídeo

MR: Recetor Mineralocorticoide

MSH: Hormona Estimulante dos Melanócitos

NF-kB: Fator Nuclear kappa B

NGF: Fator de Crescimento Nervoso

NK-1: recetor neuroquinina I

PASI: Psoriasis Area and Severity Index

SCFA: ácidos gordos de cadeia curta

SNC: Sistema Nervoso Central

SP: Substância P

TDO: triptofano-2,3-dioxigenase

Th: Células T *helper*

TLRs: Recetores Toll-like

TNF: Fator Necrose Tumoral

TrKB: Recetor de Tirosina Quinase B

TTC: Terapia Cognitiva Comportamental

UV: Ultravioleta

VDR: Recetor da Vitamina D

I. INTRODUÇÃO

A psoríase ou psoríase vulgar é uma doença imunológica e inflamatória crônica tipicamente caracterizada pelo aparecimento de placas avermelhadas, escamosas, bem definidas na pele, podendo atingir uma pequena localização ou o corpo inteiro¹. Apresenta múltiplas comorbilidades, sendo a depressão uma delas².

Depressão é uma doença altamente prevalente e caracteriza-se por alterações no humor, alterações cognitivas e até suicídio³. Esta doença é um fator importante que diminui a qualidade de vida de doentes crônicos³.

Naturalmente, ter uma doença de pele tão grave pode afetar a saúde mental do doente e pode levar à depressão⁴. Ao contrário do que popularmente se acredita, a psoríase não é só um problema de pele físico que pode levar à depressão. Evidências crescentes mostraram que a psoríase poderia levar a depressão, e a depressão, por sua vez, iniciar ou exacerbar a psoríase, através de fenômenos imunológicos e neuroquímicos^{3:4}.

Os mecanismos desta relação não são completamente conhecidos e compreendidos⁵. Porém, novas evidências sugerem que a sobreposição de mecanismos biológicos será, até certo ponto, responsável pela associação entre a psoríase e a depressão⁶.

A identificação destes mecanismos inflamatórios e imunológicos em comum poderá abrir caminho para novos alvos terapêuticos no tratamento e prevenção da psoríase e da depressão, razão pela qual esta monografia incide neste tema de extrema importância para a saúde pública^{3:7}.

2. PSORÍASE

A psoríase é uma doença crónica, autoimune e inflamatória da pele caracterizada pela hiperproliferação da epiderme, responsável pelo aparecimento de placas anormais de pele^{1;5}. Tipicamente estas placas são bem definidas, avermelhadas, espessas e apresentam descamação branco-prateada, podendo apresentar dor ou prurido^{1;2;5;8}. Para além disso, apresentam variedade relativamente à severidade e à localização das placas, podendo estar localizadas nas mais diversas partes do corpo, embora as regiões mais frequentemente afetadas sejam o couro cabeludo, os cotovelos e a face dorsal dos antebraços, os joelhos e a face anterior das pernas, bem como a região lombo-sagrada^{9;10;11;12}. Vários tipos de psoríase foram identificados, dependendo de como afetam o doente. São eles: psoríase vulgar, psoríase gutata, psoríase inversa, psoríase eritrodérmica, psoríase pustular, psoríase artropática, psoríase ungueal¹³.

É difícil obter valores precisos para a prevalência da psoríase, devido à ausência de um critério validado de diagnóstico¹⁴. Estima-se que mais de 125 milhões de indivíduos são afetados pela psoríase¹⁵. A prevalência da psoríase é conhecida em apenas 19% dos países em todo o mundo e está desigualmente distribuída por regiões geográficas^{1;14;16}. Assim, a prevalência global é variável, com 0-1% na Ásia Oriental, 1-5% na Europa Ocidental, sendo os caucasianos e escandinavos os mais afetados, e é mais elevada nos países de elevado rendimento^{1;8;12;16;17;18;19}. A latitude geográfica também parece afetar a prevalência, dados os benefícios dos efeitos da luz solar nesta doença¹⁴. Afeta homens e mulheres de igual forma e pode aparecer a qualquer idade, sendo que a média de idade do aparecimento da psoríase é aos 33 anos, com 75% dos casos a ocorrerem antes dos 46 anos de idade^{12;14;16;20}. No entanto, foram descritos dois picos de idade para o aparecimento da psoríase: o primeiro entre os 20 e os 30 anos e o segundo pico entre os 50 e os 60 anos^{8;14;15;16}. A faixa etária com maior prevalência é dos 18 aos 39 anos¹⁵.

Apesar de a psoríase ser uma das patologias dermatológicas mais estudadas, a patogénese da doença ainda não está completamente elucidada¹². Enquanto a psoríase era inicialmente considerada um distúrbio epidérmico, nos últimos anos foram encontradas associações inflamatórias e imunológicas¹. Assim, encontrou-se que a psoríase estará relacionada com o aumento e ativação de macrófagos, células T e células dendríticas que migram da derme para a epiderme, libertando, conseqüentemente, citocinas, como por exemplo, Factor de Necrose tumoral- α (TNF- α), Interleucina (IL)-1 β (IL-1 β), e IL-6, IL-22, ou um perfil de citocinas tipo I (IL-2, interferão(IFN)- γ)^{1;5;12;15;21}. As mensagens químicas enviadas pelas células T e pelas células

dendríticas ativam os queratinócitos, que, por sua vez, libertam citocinas (IL-1, IL-6, e TNF- α), exacerbando a inflamação já existente¹.

A etiologia da psoríase permanece pouco compreendida, mas sabe-se que é complexa e multifatorial, incluindo fatores genéticos e fatores ambientais, mas também disfunção imunológica e disrupção da pele^{22;23;24}. Entre os fatores ambientais encontramos o stress, infecções por estreptococos e estafilococos, infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, traumas na pele, como arranhões, cortes, irritantes químicos, tatuagens, queimaduras solares (síndrome de Koebner em que há indução da manifestação de lesões psoriáticas), consumo de álcool, tabagismo, consumo de determinados medicamentos tais como lítio, antimaláricos, β -bloqueantes, agentes anti-inflamatórios não esteróides, iodetos, e em alguns casos, luz solar^{16;21;24;25}.

Ainda que seja uma doença de pele, como foi referido anteriormente, há várias evidências da sua implicação sistémica, afetando outros sistemas e órgãos^{2;18}, apresentando uma elevada prevalência de comorbilidades associadas, como artrite psoriática, síndrome metabólico, doença cardiovascular, doenças inflamatórias intestinais, e patologias psiquiátricas, nomeadamente a ansiedade e depressão^{2;9;14;18;19}.

3. DEPRESSÃO

Patologias que envolvem a saúde mental são um grave problema de saúde pública e um fator para a redução da qualidade de vida dos doentes²⁶.

A nível global, mais de 350 milhões de indivíduos sofrem de depressão, que, para além de ser uma das doenças mais prevalentes a nível global, é uma das mais incapacitantes^{27;28;29}. A Organização Mundial de Saúde prevê que, até 2030, a depressão seja responsável pelo nível mais elevado de incapacidade atribuível a qualquer desordem física ou mental a nível mundial²⁷.

A depressão afeta pessoas de todas as idades, sexo, etnia, localização geográfica e de todos os contextos sociais^{30;31}. Frequentemente começa na adolescência ou em jovens adultos, e geralmente afeta mais as mulheres em relação aos homens²⁹. Aproximadamente 1 em 4 mulheres e 1 em 6 homens experienciam depressão durante a sua vida, e cerca de 65% dos indivíduos têm episódios recorrentes desta patologia⁷.

A depressão major é caracterizada por uma diminuição de humor, perda de interesse ou prazer em praticamente todas as atividades; mudanças de apetite ou peso; alteração dos padrões de sono e atividades psicomotoras; perda de energia; sentimentos de culpa ou

inutilidade; dificuldade na concentração e tomada de decisões; pensamentos recorrentes sobre a morte ou pensamentos, planos e tentativas suicidas^{30:32}. Estes sintomas podem tornar-se crónicos ou recorrentes e podem impedir o doente de cumprir as suas tarefas e responsabilidades diárias³⁰.

Trata-se de uma patologia heterogénea desencadeada por fatores biológicos, psicológicos, genéticos, sociais e familiares²⁶. Fatores de risco para a depressão incluem histórico familiar, abuso e negligência nos primeiros anos de vida, sexo feminino e episódios de *stress* recentes^{7:33}. Outras patologias também aumentam o risco de depressão, em particular, doenças metabólicas e distúrbios autoimunes³³.

Apesar de toda a investigação realizada na área das neurociências, a fisiopatologia da depressão ainda não está completamente elucidada²⁸. Ao longo de várias décadas, a hipótese das monoaminas tem explicado a fisiopatologia da depressão major³⁴. Nesta hipótese, a diminuição da disponibilidade da serotonina, noradrenalina e norepinefrina nas fendas sinápticas resulta numa diminuição da neurotransmissão monoaminérgica e desempenho cognitivo, levando à depressão^{29:32:35}. Contudo, aproximadamente 30% dos doentes com depressão major não respondem aos antidepressivos monoaminérgicos, sugerindo que pode haver outros mecanismos biológicos subjacentes³⁴.

Para além dos distúrbios nos neurotransmissores monoaminérgicos, existem várias hipóteses biológicas para a etiologia da depressão, incluindo inflamação subclínica, excesso de citocinas pró-inflamatórias, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), sinalização alterada de fatores de crescimento neurotróficos e disfunções no sistema endócrino^{3:28:34}. Outra hipótese promissora para a patogénese da depressão é a disfunção do eixo intestino-cérebro, com envolvimento das vias imunorregulatórias, neuroendócrinas e do nervo vago³⁴. Provavelmente, a fisiopatologia da depressão major envolve vários destes mecanismos interligados²⁹.

4. ASSOCIAÇÃO ENTRE A PSORÍASE E A DEPRESSÃO

A prevalência de distúrbios do foro psicológico em doentes com afeções dermatológicas é elevada³⁶. Aproximadamente 30% dos indivíduos com doença de pele sofrem de uma comorbilidade psicológica, como depressão ou ansiedade³⁶. Em comparação com a população em geral, os doentes com psoríase têm maior probabilidade de estar deprimidos (até 20%) e apresentam intenções suicidas¹⁶.

Apesar de ser muitas vezes subestimada, a psoríase é particularmente debilitante, com uma carga psicológica comparável a outras doenças, como insuficiência cardíaca crónica, doença pulmonar obstrutiva crónica e cancro^{5;36;37}. Para além das limitações físicas, a psoríase afeta profundamente as vidas sociais, pessoais e sexuais dos doentes, reduzindo a sua qualidade de vida e provocando desgaste psicológico^{2;18;21}. Como resultado, os doentes apresentam uma autoestima baixa, ansiedade, podendo até tornar-se deprimidos^{2;4;10}.

Vários estudos mostraram a possível relação entre as formas comuns de psoríase e a depressão maior¹. Nos estudos conduzidos por Gupta *et al.* (1989 e 1994), verificou-se que um aumento do *stress* e dos sintomas depressivos tinha uma correlação estatisticamente significativa com o aumento dos episódios de psoríase e da gravidade do prurido, juntamente com uma doença clinicamente mais desfigurante^{40;41}. Noutro estudo realizado por Akay *et al.* (2002), verificou-se que os doentes com psoríase apresentavam pontuações de *Beck Depression* extremamente elevadas, que se correlacionavam com as pontuações *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) e considerou-se que tinham uma pontuação de depressão mais elevada do que os controlos não afetados pela psoríase⁴⁰. Estes resultados são semelhantes a um estudo realizado por Esposito *et al.* (2006) onde se observaram sintomas depressivos em 62% dos doentes com psoríase envolvidos no estudo⁴¹. Além disso, outros estudos demonstram que uma diminuição dos sintomas depressivos através do uso de medicamentos ou de terapia está associada a uma diminuição da severidade da psoríase e vice-versa¹.

A vergonha, ansiedade social ou alterações de humor decorrentes das manifestações físicas visíveis da psoríase não explicam por si só a associação entre a psoríase e a depressão⁵. Ao contrário do que comumente se fala, não é só a psoríase que pode levar a depressão. A psoríase também pode ser provocada pela depressão maior através de fenómenos imunológicos e neuroquímicos², sugerindo-se assim que estejam envolvidos mecanismos fisiopatológicos comuns em ambas patologias¹.

5. O PAPEL DA INFLAMAÇÃO

5.1. INFLAMAÇÃO NA PSORÍASE

A fisiopatologia da psoríase tem sido estudada em profundidade, e foram encontradas associações inflamatórias e imunológicas^{1;2}.

Quando a pele é sujeita a agressões externas, como trauma ou infeções, e a fatores internos, como a genética ou o sistema imunológico, é ativada uma resposta imunológica, onde

que ocorre libertação de auto-nucleótidos, que irão formar complexos com peptídeos antimicrobianos, proteínas com carga positiva e membros da resposta inata, libertados pelos queratinócitos^{15;42}. Posteriormente, estes complexos irão ligar-se a recetores da família *Toll like*, em particular 7 e 9, existentes na superfície de células apresentadoras de antigénio, como as células dendríticas plasmocitóides^{12;42}. Esta ligação desencadeia a ativação e expansão clonal de células T CD8⁺, que irão migrar para a epiderme. Nesta camada, as células T CD8⁺ irão encontrar os recetores do Complexo Major de Histocompatibilidade Classe I presentes na superfície dos queratinócitos, estimulando a libertação de mediadores pró-inflamatórios, que irão promover a inflamação local e a hiperproliferação de queratinócitos^{15;42}. A hiperproliferação dos queratinócitos e a respetiva atividade celular é superior à atividade normal, fazendo com que a renovação da pele seja 6 a 10 vezes mais rápida^{1;4}.

As células dendríticas plasmocitóides libertam os mediadores pró-inflamatórios IFN- α e β que estimulam as células dendríticas mieloides a secretar mais mediadores pró-inflamatórios, como IL-12, IL-23 e TNF^{15;42}. Por sua vez, estes mediadores estimulam a atividade de células T *helper* 1 (Th1), Th17 e Th22, que também libertam mais citocinas: TNF α , IL-17, IL-22, amplificando a inflamação^{12;15;42}. Em específico, a IL-17 atua nos queratinócitos via recetor IL-17, induzindo a libertação de TNF- α e da quimiocina CCL20, que irá promover a quimiotaxia de células T e células plasmocitóides⁴². Por sua vez, a IL-22 contribui para as características histológicas da psoríase, como por exemplo hiperplasia epidermal⁴².

5.2. INFLAMAÇÃO NA DEPRESSÃO

Atualmente, existe uma grande quantidade de dados que mostram o envolvimento de processos inflamatórios na patogénese da depressão⁴.

Um estudo descrito por Levine *et al.* (1999), reportou níveis de IL-1 β aumentados no líquido cefalorraquidiano de doentes com depressão não tratada em comparação com controlos saudáveis⁴³. Também, Alesci e colegas (2005) reportaram aumento dos níveis diários IL-6 no plasma de indivíduos diagnosticados com depressão major em comparação com indivíduos saudáveis⁴⁴. Em 2015, Davani *et al.* detetou IL-17 e Fator de Crescimento Transformante β (TGF- β) no soro de doentes com depressão major⁴⁵. No entanto, o tratamento com fluoxetina (20 mg/dia) normalizou os níveis de IL-6 em doentes com depressão major, ao fim de 8 semanas⁴⁶. Tuglu *et al.* (2000) reportaram níveis aumentados de IL-6 e proteína C reativa em doentes com depressão major, que após tratamento com inibidores da recaptção da serotonina, diminuía para os níveis dos controlos saudáveis⁴⁷.

Para além disso, Muller *et al.* (2006) reportou que doentes com episódio de depressão aguda tratados com o celecoxib, durante 6 semanas, obtiveram efeitos benéficos em relação à sintomatologia depressiva, em comparação com o grupo tratado com reboxetina⁴⁸.

Vários estudos mostraram aumento das proteínas de fase aguda, aumento da expressão de quimiocinas e de moléculas de adesão em doentes com depressão sem outras comorbilidades inflamatórias pré-existentes⁴. Por outro lado, há uma grande prevalência de sintomas depressivos em doentes com doenças inflamatórias crónicas⁶. Num estudo de Wright *et al.* (2005), que consistiu em administrar a vacina contra *Salmonella typhi* indivíduos voluntários saudáveis, verificou-se que estes, após administração da vacina, apresentaram marcadores inflamatórios aumentados, como IL-6, TNF- α e IL-1Ra, bem como sintomas depressivos, sem qualquer sinal de doença física⁴⁹. Além disso, a administração terapêutica de IFN- α para o tratamento da Hepatite C, mostrou induzir depressão clinicamente definida em quase 50% dos doentes envolvidos no ensaio⁵⁰.

É ainda de referir que o Sistema Nervoso Central (SNC) e o sistema imunológico podem interagir um com o outro³. Por exemplo, algumas citocinas podem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e induzir uma cascata de eventos no cérebro, que poderá ter um papel essencial na patogénese da depressão³.

6. INFLAMAÇÃO COMO ELO ENTRE A PSORÍASE E A DEPRESSÃO

A presença de inflamação na psoríase e na depressão e a especificidade dos mecanismos inflamatórios e respetivos biomarcadores observada demonstra uma clara existência de uma relação fisiológica⁴.

6.1. HIPERATIVIDADE DO EIXO HIPOTÁLAMO-PITUITÁRIA-ADRENAL

Ao longo dos anos, vários estudos tem mostrado que o eixo HPA poderá estar envolvido no desenvolvimento de psoríase e depressão^{3;23;37}.

O eixo HPA é um importante aspeto do sistema neuroendócrino, coordenando as respostas do organismo ao stress^{23;51}. Numa situação de stress agudo ou crónico, o eixo HPA é ativado, resultando na produção de três hormonas: hormona libertadora de corticotrofina (CRH) pelo núcleo paraventricular hipotalâmico; hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela glândula pituitária anterior; e glucocorticóides (GC), como o cortisol, pelo córtex adrenal^{3;23;36}. O eixo HPA exerce a sua função via dois recetores: recetores mineralocorticóides (MR) e

recetores glucocorticóides (GR)^{3;5;23}. O MR tem maior afinidade para glucocorticóides endógenos como o cortisol, porém, apresentando uma baixa especificidade, ligando-se de igual forma ao cortisol e à aldosterona^{3;5;23}. Por sua vez, a ligação aos GR é altamente específica para o cortisol, mas responde a concentrações mais altas do que o MR, tornando o MR mais propenso a ser afetado em situações de *stress* agudo ou normal^{3;23}. Porém, em casos de *stress* grave ou prolongado, a ligação a GR é ativada mais facilmente^{3;23}. Além disso, os esteróides sintéticos, como a dexametasona, apresentam elevada afinidade para os GR⁵.

Desta forma, quando os níveis de cortisol se encontram diminuídos, os seus efeitos são mediados pelos MRs, bem como o seu feedback negativo no eixo HPA⁵. Assim, em resposta ao *stress* agudo, os níveis de cortisol tendem a aumentar 100 vezes, saturando os MR, passando a sua ação a ser mediada pelos GR, em particular a atividade do eixo HPA⁵. Os glucocorticóides podem apresentar atividade pró-inflamatória e anti-inflamatória. No entanto, sob *stress* agudo ou crónico, podem suprimir os efeitos anti-inflamatórios, passando a predominar os efeitos pró-inflamatórios^{3;23}.

6.1.1. EFEITOS NA DEPRESSÃO

As perturbações do eixo HPA foram detetadas em 35% a 65% dos doentes deprimidos, e caracterizam-se essencialmente pela hipersecreção dos GC e alterações no feedback negativo mediado pelos GC^{3;10}.

Em 1997, num estudo em ratos transgénicos, Raber *et al.* verificou que a sobreexpressão da IL-6 no SNC pode aumentar da função do eixo HPA, sugerindo que a IL-6 no SNC pode promover a hiperativação do eixo HPA⁵². Além disso, a IL-6 em conjunto com a IL-1 β colaboram na indução de uma resposta imunitária sistémica, promovendo alterações psico-neuro-imunológicas em doentes deprimidos^{3;23}. Em 2013, Cattaneo *et al.* reportaram concentrações elevadas de GC juntamente com ativação microglial e citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, TNF- α , IL-6 e PCR no mesmo doente deprimido⁵³. Outros estudos, identificaram níveis basais cronicamente elevados da CRH, ACTH e cortisol em indivíduos com depressão⁵. O *stress* psicológico pode aumentar os níveis de cortisol e de citocinas inflamatórias, e ativar o eixo HPA^{36;37}.

Em doentes deprimidos, o eixo HPA e respetiva resposta inflamatória estão associados a uma deficiência de GR³. Nestes doentes, as concentrações aumentadas de GC são acompanhadas de alterações na expressão de GR^{3;10}. Assim, mesmo com níveis elevados de glucocorticóides, o GR não tem capacidade de reduzir a libertação de glucocorticóides através

da regulação da atividade do eixo HPA, não exercendo efeitos anti-inflamatórios, mas sim aumentando a neuroinflamação e libertando citocinas pró-inflamatórias³. Estas citocinas podem diminuir a expressão e atividade dos GR, desregulando o feedback negativo do eixo HPA, aumentando ainda mais a libertação de cortisol e induzindo a libertação de glucocorticóides^{10;3}. A hipercortisolemia produz efeitos negativos no humor e na cognição⁵. Além disso, nos doentes com depressão há uma maior sensibilidade das glândulas supra-renais a ACTH, o que contribuirá para a libertação de glucocorticóides^{3;23}.

A hiperativação do eixo HPA tem consequências neurológicas graves, como a redução do volume do hipocampo, alterações na plasticidade neuronal e defeitos na sinalização neuroquímica, o que pode resultar em sintomas depressão-like^{5;8;10;37}.

6.1.2. EFEITOS NA PELE

A hiperatividade do eixo HPA pode também provocar mudanças na pele⁵.

Na pele, a CRH pode ser produzida por várias células periféricas, como sebócitos, fibroblastos, melanócitos, queratinócitos e mastócitos^{3;23}. A CRH periférica pertence a um sistema semelhante ao eixo HPA, que funciona localmente na pele e folículos pilosos, promovendo a libertação de CRH, ACTH e GC^{3;5;23;37}. Quer seja produzida na pele ou fornecida por nervos periféricos, a CRH regula as interações entre as vias centrais e periféricas de resposta ao *stress*^{3;5;23;37}. Assim, a CRH estimula a produção cutânea de citocinas como IL-6 e IL-11, amplificando a expressão de *immune trafficking adhesion molecules* pelos queratinócitos, ativando o NF- κ B, responsável pela expressão de genes relevantes no processo inflamatório em resposta a estímulos como o *stress*, radiação ultravioleta, radicais livres, e infeção bacteriana e viral^{5;36;37}. Estas alterações contribuem para um estado imunologicamente ativo dos queratinócitos, que, por sua vez, possuem um papel importante em patologias inflamatórias da pele, como a psoríase^{5;37}.

De facto, em biópsias de lesões psoriáticas verificou-se um aumento significativo da expressão de CRH quando comparado com a pele normal, sugerindo que esta hormona poderá participar no mecanismo fisiopatológico subjacente à psoríase⁵⁴.

Noutros estudos, a administração sistémica de glucocorticóides a roedores demonstrou causar alterações adversas na pele, incluindo a perturbação da proliferação de células epidérmicas e a homeostase da barreira^{55;56}. Além disso, a CRH induziu a secreção de citocinas pró-inflamatórias, pela interação com recetores CRH tipo I (CRHRI)³. Através da estimulação deste recetor, a CRH pode ativar diversas vias de sinalização, permitindo regular a apoptose,

proliferação e diferenciação e ação inflamatória das células da pele^{3;23}. Efetivamente, evidências mostraram que as lesões psoriáticas têm maior expressão de CRHRI quando comparadas com a pele saudável, e que esta expressão aumentada corresponde a uma maior gravidade da psoríase⁵⁷.

6.2. MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal consiste numa comunidade heterogênea de microrganismos constituída por centenas de espécies diferentes de vírus, fungos, protozoários e bactérias, existindo numa proporção de aproximadamente 1:1 de células microbianas para células humanas^{3;58}. As perturbações na homeostase microbiana, ou disbiose intestinal, estão ligadas à estimulação imunológica contínua e desencadeiam alterações imunitárias que culminam em inflamação^{3;59}. Alguns estudos têm encontrado perturbações na homeostase microbiana intestinal tanto na psoríase como na depressão, sugerindo que a microbiota intestinal pode ligar as duas patologias³.

O desenvolvimento da psoríase está associado a alterações na função e composição da microbiota intestinal³. Em doentes com psoríase, verificou-se uma redução na abundância relativa de *Actinobacteria* e *Bacteroidetes phyla*, bem como uma diminuição dos géneros *Coprobacillus*, *Ruminococcus* e *Parabacteroides*⁶⁰. Um estudo realizado por Chen *et al.* (2018) mostrou uma diminuição de *Bacteroidetes* e um aumento de *Firmicutes* em doentes com psoríase em comparação com os controlos⁵⁹.

A ligação entre as alterações na microbiota intestinal e a resposta inflamatória na pele pode estar relacionada com o aumento da permeabilidade da barreira intestinal³. A integridade comprometida da barreira intestinal pode afetar diretamente o seu papel na homeostase imunitária intestinal e exacerbar a inflamação sistémica na psoríase³. Os ácidos gordos de cadeia curta (SCFAs), resultantes de fibras fermentadas pela microbiota intestinal, desempenham um papel fundamental na manutenção da integridade da barreira intestinal e exercem efeitos anti-inflamatórios⁶¹. Num estudo realizado por Eppinga *et al.* (2016), verificou-se que a *Faecalibacterium prausnitzii*, uma fonte significativa de SCFAs, aparece em menor abundância em doentes psoriáticos, sugerindo que as alterações da microbiota intestinal na psoríase podem levar a diminuições dos SCFAs, e conseqüente disfunção da barreira intestinal e desenvolvimento da psoríase^{58;62}. Além disso, a perturbação da barreira intestinal pode levar à translocação de bactérias e dos seus metabolitos ou endotoxinas, o que induz ou exacerba a inflamação sistémica na psoríase³. Em particular, o lipopolissacarídeo (LPS) das bactérias

gram-negativas pode ser reconhecido por recetores da família Toll-like (TLR), fundamentais no reconhecimento de alvos microbianos inflamatórios, que reconhecendo componentes de microrganismos ativam respostas imunitárias inatas antimicrobianas e inflamatórias³. Após a ativação dos TLR, é iniciada uma cascata de sinalização, com ativação do fator de transcrição NF-kB e, conseqüente, aumento de várias citocinas pró-inflamatórias, IL-6, IL-1 β , e TNF- α ³. Além disso, a IL-1 β e a IL-6 contribuem para uma maior diferenciação das células Th17, o que agrava a resposta inflamatória na psoríase ao libertar a IL-17³.

Também na depressão, há alterações na composição e função da microbiota intestinal^{3,33}. Uma análise de amostras fecais de doentes com depressão demonstrou uma percentagem de *Bacteroidetes* aumentada em comparação com amostras controlo, enquanto a *Firmicutes* era reduzida⁶³. Num estudo levado a cabo por Jeffery *et al.* (2012), verificou-se que a relação *Bacteroidetes/Firmicutes* em doentes com doença inflamatória intestinal se encontrava aumentada, tendo-se observado o mesmo em doentes deprimidos⁶⁴. Este sistema de comunicação entre o intestino e o cérebro é mediado por vias neuronais neuroendócrinas, neuroimunológicas e sensoriais³. Estudos indicam que as alterações da microbiota intestinal promovem um estado de inflamação sistémica e transportam citocinas para o cérebro, o que pode levar à ativação das células de microglia e contribuir diretamente para o desenvolvimento da depressão³.

6.3. TRIPTOFANO E SEROTONINA

O triptofano é o precursor do neurotransmissor serotonina⁴. Num estudo realizado por Capuron *et al.* (2003), verificou-se que as citocinas inflamatórias, mais especificamente IL-2 e IFN- α , demonstraram aumentar diretamente a atividade enzimática da indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO), a enzima responsável pela conversão de triptofano em quinurenina⁶⁵. Deste modo, o aumento da produção de quinurenina diminui a produção de serotonina a partir do triptofano, resultando numa escassez de serotonina que pode produzir sintomas depressivos e estados ansiosos^{4,5:10}. Para agravar este efeito, os metabolitos do triptofano, incluindo a quinurenina, estão associados ao desenvolvimento de sintomas depressivos⁶⁶. O ácido quinolínico é um produto do metabolismo da quinurenina com propriedades neurotóxicas, foi detetado em níveis aumentados em indivíduos com depressão na microglia do córtex anterior, sugerindo o seu papel indutor de sintomas depressivos⁶⁷. Além da ativação por citocinas inflamatórias, o excesso de GC também induz a triptofano 2,3-dioxigenase (TDO), que converte o triptofano em quinurenina, reduzindo a quantidade de triptofano e serotonina⁶⁶.

6.4. NEUROPEPTÍDEOS

A pele é altamente inervada^{3,23}. Em casos de psoríase, a perda de nervos cutâneos pode levar a uma melhoria e à remissão desta patologia, demonstrando o possível papel patogénico dos neuropeptídeos²³. Assim, os nervos periféricos podem ter impacto na saúde da pele ao libertarem neuropeptídeos, como a substância P (SP), o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e o Fator de Crescimento Nervoso (NGF), que atuam como agentes locais de resposta ao *stress*^{3,23}. Recentemente, tem sido estudado o papel destes neuropeptídeos na psoríase e na depressão³.

6.4.1. SUBSTÂNCIA P

A Substância P (SP) é um neuropeptídeo pró-inflamatório relacionado com o *stress*^{3,23}. O efeito biológico da SP é mediado por recetores neuroquinina (NK)-I, sendo a SP o seu agonista natural com maior afinidade^{3,23}. A via SP–recetor NK-I é ativada em resposta ao *stress* tanto no sistema nervoso periférico como no SNC^{3,23}. Estudos recentes demonstraram que ocorre um aumento acentuado da SP e de recetores NK-I na pele psoriática em comparação com a pele não psoriática⁶⁸. Além disto, a SP promove a proliferação de linfócitos T, e a maioria das células imunes que produzem SP podem também exprimir recetores NK-I²³. Em suma, o mecanismo pró-inflamatório desta via pode desempenhar um papel fundamental na progressão da psoríase³.

Em relação à depressão, Geraciotti *et al.* (2006) verificou níveis elevados de SP no líquido cefalorraquidiano em doentes com depressão⁶⁹. Num estudo realizado por Kramer e colegas (1990), um antagonista do recetor NK-I apresentou um efeito depressor semelhante um inibidor seletivo de recaptção de serotonina⁷⁰. Além disso, num estudo levado a cabo por Bardeli *et al.* (2013), verificou-se alterações na expressão dos recetores NK, em monócitos isolados de doentes com depressão tratados com terapia antidepressora⁷¹.

6.4.2. BDNF

O BDNF desempenha um papel crucial no desenvolvimento do SNC e está envolvido em processos neuroprotetores e neurodegenerativos^{1,23}. O recetor específico do BDNF é o recetor de tirosina quinase B (TrkB)⁷².

A diminuição dos níveis de BDNF é comum na psoríase e na depressão⁷³. Verificou-se que a diminuição dos níveis de TrkB e BDNF acompanhou um aumento dos comportamentos

depressivos num modelo de psoríase de rato⁷³. No entanto, após a terapêutica antidepressora, os níveis reduzidos de BDNF foram revertidos⁷³.

6.4.3. NFG

O NGF é responsável pela manutenção, proliferação, crescimento de células nervosas e medeia a reinervação cutânea⁷⁴. Durante a inflamação é libertado em concentrações elevadas^{3;23}. Pode ser secretado por diferentes células, como por exemplo fibroblastos, queratinócitos, adipócitos^{75;76}. Ao regular a inflamação neurogénica, o NGF desempenha papéis importantes no desenvolvimento da psoríase e encontra-se relacionada com a intensidade do prurido^{3;23}. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar o papel do NGF na psoríase e depressão³.

6.5. MELATONINA

A melatonina é uma hormona que controla o ritmo circadiano, apresentando níveis elevados à noite, e geralmente com um pico entre as 2 e as 4 da manhã. Alterações na sua secreção têm vindo a ser relacionadas com a depressão e psoríase^{2;4;5;37}. De acordo com Kartha *et al.* (2014), os níveis da melatonina em circulação encontram-se diminuídos tanto em doentes com psoríase como em doentes com depressão⁷⁷. No entanto, estes níveis apresentam uma diminuição mais acentuada em doentes com psoríase e, em nenhuma das patologias, se correlacionava com a severidade da doença^{5;77}. Ozler e colegas (2010) demonstraram que a ausência de melatonina em ratos, através da pinealectomia, retardou a cicatrização de feridas, enquanto a reposição dos níveis de melatonina, através de administração tópica ou sistémica, nesses animais restaurou o processo de cicatrização⁷⁸.

A diminuição dos níveis de melatonina pode desinibir a libertação da hormona estimulante dos melanócitos (MSH), que tem sido associado à seborreia em ratos e pode desempenhar um papel na psoríase^{79;80}. Assim, a MSH pode estar elevada na depressão devido aos baixos níveis de melatonina e à hipersecreção de CRH, e isso pode contribuir para a psoríase⁵.

Além de estar envolvida no ciclo de sono, a melatonina também modula a resposta imunológica através da redução dos níveis de citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-8, e assim atenuar o processo inflamatório^{2;4;5;37}.

6.6. DEFICIÊNCIA DE LUZ SOLAR

Como mencionado anteriormente, a deficiência de luz solar pode afetar a gravidade da manifestação cutânea da psoríase^{2;23}. Por outro lado, a falta sazonal de luz solar observada em latitudes mais elevadas pode ser um fator relevante no desenvolvimento da depressão⁸¹. Assim, evidências mostraram que a falta de sol pode ser um fator que influencia o desenvolvimento da psoríase e da depressão²³.

A luz solar, em particular a fração UV-B, é necessária para a formação de vitamina D na pele, possuindo as células da pele toda a maquinaria enzimática necessária para iniciar a conversão da vitamina D no seu metabolito ativo, o calcitriol, onde a pele é um alvo importante para exercer a sua actividade²³. Os queratinócitos também expressam o recetor de vitamina D (VDR)²³.

Nos doentes com psoríase, os níveis diminuídos de vitamina D encontram-se associados com uma diminuição da contagem de células reguladoras T circulantes, interferindo na homeostase imunológica e promovendo a inflamação⁸². Num estudo levado a cabo por Pietrzak *et al.* (2018), verificou-se concentrações elevadas de IL-18 e concentrações diminuídas de calcidiol [25(8OH)D3] no soro, que poderá estar relacionada com severidade da depressão em homens com psoríase⁸³. Para além de modular ou suprimir a inflamação, a vitamina D também retifica a função epidérmica anormal relacionada com esta condição⁸⁴.

Várias evidências demonstraram que a diminuição ou deficiência de vitamina D parece aumentar o risco de perturbações do humor nos seres humanos⁸⁵. As formas ativas de vitamina D regulam a expressão de neurotrofinas, como o NGF e neurotransmissores⁸⁶. Os VDRs também estão presentes no SNC e em estruturas como o hipocampo e o córtex pré-frontal, que estão envolvidos no controlo do humor, indicando o envolvimento direto da vitamina D no desenvolvimento da depressão⁸⁷.

7. TRATAMENTO INTEGRADO E PERSPECTIVAS FUTURAS

O tratamento da psoríase deve ser multidimensional e ter em conta aspetos como o bem-estar psicológico, social e físico, especialmente na presença de uma comorbilidade como a depressão^{4;18}. A prevenção e o tratamento precoce da depressão nos doentes com psoríase pretende não só aumentar a sua qualidade de vida, mas também pode ajudar a melhorar as lesões associadas à psoríase^{5;18;37}. Cada vez mais é frequente a adoção de uma gestão global destas patologias, sendo benéfico para os doentes o aconselhamento sobre estilos de vida

saudáveis, incluindo a cessação tabágica, a redução do consumo de álcool, a perda de peso, a melhoria do sono, o exercício físico e ainda apoio psicossocial^{16;18}.

A nível farmacológico, os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina são o tratamento de primeira linha para o tratamento da depressão em doentes com psoríase^{5;37}. No entanto, o uso da fluoxetina mostrou indução e exacerbação da psoríase em alguns doentes, com melhoria das lesões com a diminuição da dose de fluoxetina^{88;89}. A Terapia Cognitiva Comportamental (TCC) pode ser uma alternativa à terapêutica farmacológica nos doentes com depressão e psoríase, a fim de evitar a sua exacerbação^{5;37}. Um estudo de Fortune *et al.* (2002) envolveu 40 doentes com psoríase que receberam TCC em grupo e 53 doentes que receberam os cuidados básicos⁹⁰. O grupo que realizou TCC em grupo revelou uma maior redução nas pontuações de depressão, ansiedade, de incapacidade e de stress em comparação com o grupo de controlo; também no grupo de tratamento se demonstrou uma redução significativa nas pontuações PASI⁹⁰.

Quase 80% dos casos de psoríase correspondem a formas ligeiras a moderadas, que podem ser tratadas utilizando terapêuticas tópicas, como é o caso dos corticosteróides, utilizados em combinação com outros medicamentos, como a vitamina D, ou isoladamente, com derivados da vitamina D, vitamina A, e antralina²⁵. No caso da psoríase grave, existem várias terapêuticas: existem os tratamentos de classes mais antigas, tais como acitretina, ciclosporina, ácido fumárico, ésteres e metotrexato, e mais recentemente os tratamentos biológicos: etanercept (anti-TNF), infliximab (anti-TNF), adalimumab (anti-TNF), secukinumab (anti IL-17), ustekinumab (anti IL-12/IL-23)^{15;25}. Estes medicamentos biológicos atuam sobre alvos específicos, diminuindo a inflamação e melhorando os sintomas depressivos dos doentes¹⁵. No entanto, apesar dos efeitos terapêuticos destes tratamentos sistémicos, a baixa absorção e possível toxicidade afetam a sua eficácia, já que nem todos os doentes têm os resultados esperados^{13;25}.

Como referido anteriormente, as células Th17 e IL-17 desempenham um papel importante na inflamação associada à psoríase e à depressão, indicando que são possíveis alvos terapêuticos para o tratamento destas patologias³. Analisando 3 ensaios clínicos de fase 3, Griffiths *et al.* (2017) descreveu como a utilização de ixekizumab, anti IL-17, melhorou os sintomas depressivos e as pontuações PASI em doentes com psoríase moderada a grave; mostrou também a redução da Proteína C Reativa, um biomarcador inflamatório⁹¹.

Como mencionado, na psoríase e na depressão podem existir alterações na microbiota intestinal que aumentam a permeabilidade intestinal³. A utilização de probióticos também

poderá ser um ponto importante na terapêutica da psoríase e da depressão.¹³ Para além disso, a diminuição da hiperactividade do eixo HPA e a regularização dos níveis de melatonina e vitamina D poderão representar estratégias terapêuticas com potencial para o tratamento destas patologias³.

Assim, dada a vertente inflamatória e imunológica destas patologias, é imperativo o estudo de novas abordagens terapêuticas e novos alvos bem como o desenvolvimento de e biossimilares de forma a obter melhores resultados terapêuticos com menos efeitos secundários e maior eficácia^{18;33}.

8. CONCLUSÃO

Em geral, a psoríase e as perturbações do humor estão associadas e, apesar de ser frequentemente ignorada, a combinação destas patologias incapacita bastante os doentes⁵. Embora nos doentes com distúrbios dermatológicos exista uma carga emocional associada, as evidências mostram que a depressão e a psoríase estão ligadas através da inflamação e de mecanismos subjacentes⁴. Mais do que patologias co-existentes, em vários casos a gravidade da psoríase está relacionada com um aumento dos sintomas depressivos e a depressão associada ao desenvolvimento e exacerbação da psoríase¹. No entanto, nem todos os doentes deprimidos desenvolvem lesões psoriáticas e nem todos os doentes dermatológicos apresentam sintomas depressivos ou depressão, sugerindo a influência de outros fatores⁴.

A complexidade dos mecanismos imunológicos e inflamatórios que originam a psoríase e a depressão sugerem que a utilização de um único tratamento direcionado pode não ser o ideal³. É necessária mais investigação para melhor compreender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na psoríase e depressão e que permitam melhorar a deteção e otimizar as estratégias de tratamento, bem como a qualidade de vida e o prognóstico destes doentes^{18;37}.

REFERÊNCIAS

1. TOHID, Hassaan; ALEEM, Daniyal; JACKSON, Chantal - Major Depression and Psoriasis: A Psychodermatological Phenomenon. **Skin Pharmacology and Physiology**. ISSN 16605535. 29:4 (2016) 220–230. doi: 10.1159/000448122.
2. SAHI, Faryal Mustansir *et al.* - Association Between Psoriasis and Depression: A Traditional Review. **Cureus**. 12:8 (2020). doi: 10.7759/cureus.9708.
3. WANG, Xiaoxu *et al.* - Dysregulation of the gut-brain-skin axis and key overlapping inflammatory and immune mechanisms of psoriasis and depression. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. ISSN 19506007. 137:2021) 111065. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111065.
4. ALEEM, Daniyal; TOHID, Hassaan - Pro-inflammatory Cytokines, Biomarkers, Genetics and the Immune System: A Mechanistic Approach of Depression and Psoriasis. **Revista Colombiana de Psiquiatria**. ISSN 00347450. 47:3 (2018) 177–186. doi: 10.1016/j.rcp.2017.03.002.
5. CONNOR, Cody J.; LIU, Vincent; FIEDOROWICZ, Jess G. - Exploring the Physiological Link between Psoriasis and Mood Disorders. **Dermatology Research and Practice**. ISSN 16876113. 2015:2015). doi: 10.1155/2015/409637.
6. HÖLSKEN, Stefanie *et al.* - Common Fundamentals of Psoriasis and Depression. **Acta Dermato-Venereologica**. ISSN 16512057. 101:11 (2021) 1–9. doi: 10.2340/ACTADV.V101.565.
7. SLAVICH, George M.; IRWIN, Michael R. - From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of Depression. 140:3 (2014) 774–815. doi: 10.1037/a0035302.From.
8. KOO, J. *et al.* - Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. ISSN 14683083. 31:12 (2017) 1999–2009. doi: 10.1111/jdv.14460.
9. BREMBILLA, Nicolo Costantino; SENRA, Luisa; BOEHNCKE, Wolf Henning - The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 9:AUG (2018). doi: 10.3389/fimmu.2018.01682.
10. PATEL, Nupur *et al.* - Psoriasis, Depression, and Inflammatory Overlap: A Review. **American Journal of Clinical Dermatology**. ISSN 11791888. 18:5 (2017) 613–620. doi: 10.1007/s40257-017-0279-8.

11. YOUNES, Sheren Fouad; BAKRY, Ola Ahmed - Immunohistochemical evaluation of role of serotonin in pathogenesis of psoriasis. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. ISSN 0973709X. 10:10 (2016) EC05–EC09. doi: 10.7860/JCDR/2016/22692.8719.
12. GEORGESCU, Simona Roxana *et al.* - Advances in understanding the immunological pathways in Psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 20:3 (2019) 1–17. doi: 10.3390/ijms20030739.
13. KANDA, Naoko - Psoriasis: Pathogenesis, comorbidities, and therapy updated. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 22:6 (2021) 1–5. doi: 10.3390/ijms22062979.
14. GRIFFITHS, Christopher EM; BARKER, Jonathan NWN - Pathogenesis and clinical features of psoriasis. **Lancet**. ISSN 01406736. 370:9583 (2007) 263–271. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3.
15. TODKE, Pooja; SHAH, Viral H. - Psoriasis: implication to disease and therapeutic strategies, with an emphasis on drug delivery approaches. **International Journal of Dermatology**. ISSN 13654632. 57:11 (2018) 1387–1402. doi: 10.1111/ijd.14047.
16. GRIFFITHS, Christopher E. M. *et al.* - Psoriasis. **The Lancet**. ISSN 1474547X. 397:10281 (2021) 1301–1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6.
17. MIN, Chanyang *et al.* - Bidirectional association between psoriasis and depression: Two longitudinal follow-up studies using a national sample cohort. **Journal of Affective Disorders**. ISSN 15732517. 262:2020) 126–132. doi: 10.1016/j.jad.2019.10.043.
18. GONZÁLEZ-PARRA, S.; DAUDÉN, E. - Psoriasis and Depression: The Role of Inflammation. **Actas Dermo-Sifiliograficas**. ISSN 15782190. 110:1 (2019) 12–19. doi: 10.1016/j.ad.2018.05.009.
19. SCHMIEDER, Astrid *et al.* - Impact of fumaric acid esters on cardiovascular risk factors and depression in psoriasis: a prospective pilot study. **Archives of Dermatological Research**. ISSN 1432069X. 307:5 (2015) 413–424. doi: 10.1007/s00403-015-1541-7.
20. KAMIYA, Koji *et al.* - Risk factors for the development of psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 20:18 (2019) 1–14. doi: 10.3390/ijms20184347.
21. NADEEM, Ahmed *et al.* - IL-17A causes depression-like symptoms via NFκB and p38MAPK signaling pathways in mice: Implications for psoriasis associated depression.

Cytokine. ISSN 10960023. 97:May (2017) 14–24. doi: 10.1016/j.cyto.2017.05.018.

22. RAYCHAUDHURI, Smriti K.; MAVERAKIS, Emanuel; RAYCHAUDHURI, Siba P. - Diagnosis and classification of psoriasis. **Autoimmunity Reviews**. ISSN 18730183. 13:4–5 (2014) 490–495. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.008.

23. MAREK-JOZEFOWICZ, Luiza *et al.* - The Brain – Skin Axis in Psoriasis — Psychological , Psychiatric , Hormonal , and Dermatological Aspects. (2022).

24. BOEHNCKE, Wolf Henning - Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. **Rheumatic Disease Clinics of North America**. ISSN 15583163. 41:4 (2015) 665–675. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.013.

25. PETIT, Robert Gironés *et al.* - Psoriasis: From pathogenesis to pharmacological and nano-technological-based therapeutics. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 22:9 (2021). doi: 10.3390/ijms22094983.

26. ROBERTO VILLAS BOAS, Gustavo *et al.* - Molecular Aspects of Depression: A review from neurobiology to treatment. **European Journal of Pharmacology**. ISSN 0014-2999. (2019). doi: 10.1016/j.ejphar.2019.02.024.

27. GUTIÉRREZ-ROJAS, Luis *et al.* - Prevalence and correlates of major depressive disorder : a systematic review. 42:6 (2020) 657–672. doi: 10.1590/1516-4446-2020-0650.

28. DEAN, Jason; KESHAVAN, Matcheri - The Neurobiology of Depression: an Integrated View. **Asian Journal of Psychiatry**. ISSN 1876-2018. (2018). doi: 10.1016/j.ajp.2017.01.025.

29. JESULOLA, Emmanuel; MICALOS, Peter; BAGULEY, Ian J. - Understanding the Pathophysiology of Depression: From Monoamines to the Neurogenesis Hypothesis model - are we there yet? **Behavioural Brain Research**. ISSN 0166-4328. (2017). doi: 10.1016/j.bbr.2017.12.025.

30. LANG, Undine E.; BORGWARDT, Stefan - Molecular Mechanisms of Depression : Perspectives on New Treatment Strategies. (2013) 761–777. doi: 10.1159/000350094.

31. FAQUIH, Amber E. *et al.* - A Review of Novel Antidepressants : A Guide for Clinicians Review and search strategy. 11:3 (2019). doi: 10.7759/cureus.4185.

32. PEREZ-CABALLERO, L. *et al.* - Monoaminergic system and depression. **Cell and Tissue Research**. ISSN 14320878. 377:1 (2019) 107–113. doi: 10.1007/s00441-018-2978-8.

33. BEUREL, Eléonore; TOUPS, Marisa; NEMEROFF, Charles B. - The Bidirectional

Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. **Neuron**. ISSN 10974199. 107:2 (2020) 234–256. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002.

34. ŁONIEWSKI, Igor *et al.* - Major Depressive Disorder and gut microbiota – Association not causation. A scoping review. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. ISSN 18784216. 106:2021) 110111. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110111.

35. BOKU, Shuken *et al.* - Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. **Computer Graphics Forum**. ISSN 14678659. 37:2 (2018) 3–12. doi: 10.1111/pcn.12604.

36. FARZANFAR, Delaram *et al.* - Inflammation: A Contributor to Depressive Comorbidity in Inflammatory Skin Disease. **Skin Pharmacology and Physiology**. ISSN 16605535. 31:5 (2018) 246–251. doi: 10.1159/000490002.

37. TORALES, Julio *et al.* - Psychodermatological mechanisms of psoriasis. **Dermatologic Therapy**. ISSN 15298019. 33:6 (2020). doi: 10.1111/dth.13827.

38. GUPTA, Madhulika A. *et al.* - A psychocutaneous profile of psoriasis patients who are stress reactors. A study of 127 patients. **General Hospital Psychiatry**. ISSN 01638343. 11:3 (1989) 166–173. doi: 10.1016/0163-8343(89)90036-4.

39. GUPTA, M. A. *et al.* - Depression modulates pruritus perception: A study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. **Psychosomatic Medicine**. ISSN 00333174. 56:1 (1994) 36–40. doi: 10.1097/00006842-199401000-00005.

40. AKAY, A. *et al.* - Assessment of depression in subjects with psoriasis vulgaris and lichen planus. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**. ISSN 0926-9959. 16:4 (2002) 347–352. doi: 10.1046/j.1468-3083.2002.00467.x.

41. ESPOSITO, Maria *et al.* - An Italian study on psoriasis and depression. **Dermatology**. ISSN 10188665. 212:2 (2006) 123–127. doi: 10.1159/000090652.

42. GREB, Jacqueline E. *et al.* - Psoriasis. **Nature Reviews \ Disease Primers**. ISSN 2056676X. 2:2016). doi: 10.1038/nrdp.2016.82.

43. LEVINE, Joseph *et al.* - Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. **Neuropsychobiology**. ISSN 0302282X. 40:4 (1999) 171–176. doi: 10.1159/000026615.

44. ALESCI, Salvatore *et al.* - Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological

complexity in its secretion: Clinical implications. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. ISSN 0021972X. 90:5 (2005) 2522–2530. doi: 10.1210/jc.2004-1667.

45. DAVAMI, Mohammad Hasan *et al.* - Elevated IL-17 and TGF- β serum levels: A positive correlation between T-helper 17 cell-related pro-inflammatory responses with major depressive disorder. **Basic and Clinical Neuroscience**. ISSN 2008126X. 7:2 (2016) 137–142. doi: 10.15412/j.bcn.03070207.

46. STUZEWSKA, A.; RYBAKOWSKI, J. K.; LACIAK, M. - Interleukin-6 Serum Levels in Depressed Patients before and after Treatment with Fluoxetine. **ANNALS NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES**. 1995) 474–476. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb32372.x.

47. TUGLU, Cengiz *et al.* - Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. **Psychopharmacology**. ISSN 00333158. 170:4 (2003) 429–433. doi: 10.1007/s00213-003-1566-z.

48. MÜLLER, N. *et al.* - The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: Results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. **Molecular Psychiatry**. ISSN 13594184. 11:7 (2006) 680–684. doi: 10.1038/sj.mp.4001805.

49. WRIGHT, C. E. *et al.* - Acute inflammation and negative mood: Mediation by cytokine activation. **Brain, Behavior, and Immunity**. ISSN 08891591. 19:4 (2005) 345–350. doi: 10.1016/j.bbi.2004.10.003.

50. BONACCORSO, Stefania *et al.* - Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. **Journal of Affective Disorders**. ISSN 01650327. 72:3 (2002) 237–241. doi: 10.1016/S0165-0327(02)00264-1.

51. LANNA, Caterina *et al.* - Skin immunity and its dysregulation in psoriasis. **Cell Cycle**. ISSN 15514005. 18:20 (2019) 2581–2589. doi: 10.1080/15384101.2019.1653099.

52. RABER, Jacob *et al.* - Modulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function by transgenic expression of interleukin-6 in the CNS of mice. **Journal of Neuroscience**. ISSN 02706474. 17:24 (1997) 9473–9480. doi: 10.1523/jneurosci.17-24-09473.1997.

53. CATTANEO, Annamaria *et al.* - Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: Differentiating between baseline «predictors» and longitudinal «targets». **Neuropsychopharmacology**. ISSN 1740634X. 38:3 (2013) 377–385. doi: 10.1038/npp.2012.191.

54. KIM, Jung Eun *et al.* - Expression of the corticotropin-releasing hormone - Proopiomelanocortin axis in the various clinical types of psoriasis. **Experimental Dermatology**. ISSN 09066705. 16:2 (2007) 104–109. doi: 10.1111/J.1600-0625.2006.00509.X.
55. TSUCHIYA, Toru; HORII, Izumi - EPIDERMAL CELL PROLIFERATIVE ACTIVITY ASSESSED BY PROLIFERATING CELL NUCLEAR ANTIGEN (PCNA) DECREASES FOLLOWING IMMOBILIZATION-INDUCED STRESS IN MALE SYRIAN HAMSTERS. **Psychoneuroendocrinology**. 21:1 (1996) 111–117.
56. DENDA, Mitsuhiro *et al.* - Stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**. ISSN 03636119. 278:2 47-2 (2000) 367–372. doi: 10.1152/ajpregu.2000.278.2.r367.
57. CEMIL, Bengü Çevirgen *et al.* - The association of PASI scores with CRH-R1 expression in patients with psoriasis. **Archives of Dermatological Research**. ISSN 1432069X. 304:2 (2012) 127–132. doi: 10.1007/s00403-012-1218-4.
58. MYERS, Bridget *et al.* - The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. **Best Practice and Research: Clinical Rheumatology**. ISSN 15321770. 33:6 (2019) 101494. doi: 10.1016/j.berh.2020.101494.
59. CHEN, Yi Ju *et al.* - Intestinal microbiota profiling and predicted metabolic dysregulation in psoriasis patients. **Experimental Dermatology**. ISSN 16000625. 27:12 (2018) 1336–1343. doi: 10.1111/exd.13786.
60. SCHER, Jose U. *et al.* - Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. **Arthritis and Rheumatology**. ISSN 23265205. 67:1 (2015) 128–139. doi: 10.1002/art.38892.
61. MASLOWSKI, Kendle M. *et al.* - Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. **Nature**. ISSN 00280836. 461:7268 (2009) 1282–1286. doi: 10.1038/nature08530.
62. EPPINGA, Hester *et al.* - Similar depletion of protective *Faecalibacterium prausnitzii* in psoriasis and inflammatory bowel disease, but not in hidradenitis suppurativa. **Journal of Crohn's and Colitis**. ISSN 18764479. 10:9 (2016) 1067–1075. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw070.

63. JIANG, Haiyin *et al.* - Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. **Brain, Behavior, and Immunity**. ISSN 10902139. 48:2015) 186–194. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016.
64. JEFFERY, Ian B. *et al.* - An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. **Gut**. ISSN 00175749. 61:7 (2012) 997–1006. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301501.
65. CAPURON, Lucile *et al.* - Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: Relationship to depression and paroxetine treatment. **Biological Psychiatry**. ISSN 00063223. 54:9 (2003) 906–914. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00173-2.
66. MAES, M. *et al.* - The new «5-HT» hypothesis of depression: Cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to th. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. ISSN 02785846. 35:3 (2011) 702–721. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.12.017.
67. STEINER, Johann *et al.* - Correction to Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: Evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? [Journal of Neuroinflammation (2013) 10, 34] 10.1186/1. **Journal of Neuroinflammation**. ISSN 17422094. 10:2013) 1–9. doi: 10.1186/1742-2094-10-34.
68. REMRÖD, Charlotta; LONNE-RAHM, Solbritt; NORDLIND, Klas - Study of substance P and its receptor neurokinin-1 in psoriasis and their relation to chronic stress and pruritus. **Archives of Dermatological Research**. ISSN 03403696. 299:2 (2007) 85–91. doi: 10.1007/s00403-007-0745-x.
69. GERACIOTI, Thomas *et al.* - Elevated Cerebrospinal Fluid Substance P Concentrations in Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression. **American Journal of Psychiatry**. ISSN 0002-953X. 163:4 (2006) 637. doi: 10.1176/appi.ajp.163.4.637.
70. KRAMER, Mark S. *et al.* - Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. **Science**. ISSN 00368075. 281:5383 (1998) 1640–1645. doi: 10.1126/science.281.5383.1640.
71. BARDELLI, Claudio *et al.* - Recurrent major depressive disorder: Imbalance of neurokinin (NK)-1 and NK-2 receptor expression in monocytes. **Pharmacological Research**. ISSN 10436618. 68:1 (2013) 24–30. doi: 10.1016/j.phrs.2012.10.022.

72. REICHARDT, Louis F. - Neurotrophin-regulated signalling pathways. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**. ISSN 09628436. 361:1473 (2006) 1545–1564. doi: 10.1098/rstb.2006.1894.
73. JIAWEN, W. *et al.* - Depression- and anxiety-like behaviour is related to BDNF/TrkB signalling in a mouse model of psoriasis. **Clinical and Experimental Dermatology**. ISSN 13652230. 43:3 (2018) 254–261. doi: 10.1111/ced.13378.
74. VIDAL YUCHA, Sarah E.; TAMAMOTO, Kasey A.; KAPLAN, David L. - The importance of the neuro-immuno-cutaneous system on human skin equivalent design. **Cell Proliferation**. ISSN 13652184. 52:6 (2019) 1–12. doi: 10.1111/cpr.12677.
75. RIVERA-GONZALEZ, Guillermo; SHOOK, Brett; HORSLEY, Valerie - Adipocytes in skin health and disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. ISSN 21571422. 4:3 (2014) 1–18. doi: 10.1101/cshperspect.a015271.
76. SHI, Xiaoyou *et al.* - Keratinocytes express cytokines and nerve growth factor in response to neuropeptide activation of the ERK1/2 and JNK MAPK transcription pathways. **Regulatory Peptides**. ISSN 01670115. 186:117 (2013) 92–103. doi: 10.1016/j.regpep.2013.08.001.
77. KARTHA, Lakshmi Bhuvaneshwaran *et al.* - Serum melatonin levels in psoriasis and associated depressive symptoms. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**. ISSN 14374331. 52:6 (2014) 123–125. doi: 10.1515/cclm-2013-0957.
78. OZLER, Mehmet *et al.* - Comparison of the effect of topical and systemic melatonin administration on delayed wound healing in rats that underwent pinealectomy. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**. ISSN 00365513. 70:6 (2010) 447–452. doi: 10.3109/00365513.2010.506926.
79. SANDYK, Reuven; PARDESHI, Ramsing - MOOD-DEPENDENT FLUCTUATIONS IN THE SEVERITY OF TARDIVE DYSKINESIA AND PSORIASIS VULGARIS IN A PATIENT WITH SCHIZOAFFECTIVE DISORDER: POSSIBLE ROLE OF MELATONIN. **Clinical Pediatrics**. ISSN 19382707. 24:5 (1985) 296. doi: 10.1177/000992288502400516.
80. THODY, A. J.; SHUSTER, S. - Control of sebaceous gland function in the rat by alpha-melanocyte-stimulating hormone. **J Endocrinol**. 1975).
81. WIRZ-JUSTICE, Anna; SKENE, Debra J.; MÜNCH, Mirjam - The relevance of daylight for humans. **Biochemical Pharmacology**. ISSN 18732968. 191:2021) 114304. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114304.

82. MATTOZZI, C. *et al.* - Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D level in patients with psoriasis. **European review for medical and pharmacological sciences**. ISSN 22840729. 20:9 (2016) 1675–1679.
83. PIETRZAK, Daniel *et al.* - Serum concentrations of interleukin 18 and 25-hydroxyvitamin D3 correlate with depression severity in men with psoriasis. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 13:8 (2018) 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0201589.
84. UMAR, Meenakshi *et al.* - Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. **Skin Pharmacology and Physiology**. ISSN 16605535. 31:2 (2018) 74–86. doi: 10.1159/000485132.
85. PARKER, Gordon B.; BROTHIE, Heather; GRAHAM, Rebecca K. - Vitamin D and depression. **Journal of Affective Disorders**. ISSN 15732517. 208:2017) 56–61. doi: 10.1016/j.jad.2016.08.082.
86. ZMIJEWSKI, Michal A. - Vitamin D and human health. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 20:1 (2019). doi: 10.3390/ijms20010145.
87. EYLES, Darryl W. *et al.* - Distribution of the Vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. **Journal of Chemical Neuroanatomy**. ISSN 08910618. 29:1 (2005) 21–30. doi: 10.1016/j.jchemneu.2004.08.006.
88. HEMLOCK, Camille; ROSENTHAL, Jesse S.; WINSTON, Arnold - Fluoxetine-induced psoriasis. **Annals of Pharmacotherapy**. ISSN 15426270. 26:2 (1992) 211–212. doi: 10.1177/106002809202600215.
89. TAN PEI LIN, Lynnette; KWEK, Seow Khee - Onset of psoriasis during therapy with fluoxetine. **General Hospital Psychiatry**. ISSN 01638343. 32:4 (2010) 446.e9-446.e10. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2009.08.008.
90. FORTUNE, D. G. *et al.* - D.G Fortune, H. L. Richards, B. Kirby. **British Journal of Dermatology**. ISSN 0007-0963. 146:3 (2002) 458–465.
91. GRIFFITHS, Christopher E. M. *et al.* - Impact of Ixekizumab Treatment on Depressive Symptoms and Systemic Inflammation in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: An Integrated Analysis of Three Phase 3 Clinical Studies. **Psychotherapy and Psychosomatics**. ISSN 14230348. 86:5 (2017) 260–267. doi: 10.1159/000479163.