

1 2 9 0



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Maria de Castilho Veloso

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O PAPEL DA N-ACETILCISTEÍNA NAS PERTURBAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS: ANÁLISE DA EVIDÊNCIA EMPÍRICA E DOS POTENCIAIS MECANISMOS DE AÇÃO”, referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Adriana Costa, do Dr. António Rocha, e da Professora Doutora Ana Telmo Cabral, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria de Castilho Veloso

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O PAPEL DA N-ACETILCISTEÍNA NAS PERTURBAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS: ANÁLISE DA EVIDÊNCIA EMPÍRICA E DOS POTENCIAIS MECANISMOS DE AÇÃO”, referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Adriana Costa, do Dr. António Rocha, e da Professora Doutora Ana Telmo Cabral, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Maria de Castilho Veloso, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número de 2018283024 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O papel da N-acetilcisteína nas Perturbações Neuropsiquiátricas: Análise da Evidência Empírica e dos Potenciais Mecanismos de Ação, apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da Unidade Curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão utilizada encontra-se devidamente referenciada na seção Referências Bibliográficas, segundo os critérios bibliográficos exigidos e em vigor, com salvaguarda dos Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões e reflexões pessoais.

Coimbra, 07 de setembro de 2023

Maria de Castilho Veloso

(Maria de Castilho Veloso)

“Pedras no caminho? Guardo todas. Um dia vou fazer um castelo” ...
Fernando Pessoa

Agradecimentos

Aos meus pais, Paula e João, pelo carinho e amor incondicional, pelo apoio e dedicação constantes na concretização desta minha jornada académica. São a minha fonte de inspiração e o alicerce que tornou tudo isto possível.

À minha irmã, Benedita, pela alegria contagiante, por todas as brincadeiras, momentos e experiências partilhados. Obrigada pela tua presença inspiradora e apoiante, e por seres um ponto de luz na minha vida

Aos meus avós, Lúcia, António João e Florinda, a vossa fé nas minhas capacidades e o vosso orgulho inquestionável nas minhas conquistas dão-me forças para continuar o caminho.

A ti Bia, pela tua força de vontade e perseverança, que tanto me ajudou durante este percurso académico.

À Tecas, Quito e Luísa, por me encorajarem a ser sempre a melhor versão de mim mesma, pela vossa presença nos momentos mais difíceis, por todas as partilhas e vivências, por me ajudarem a ir ao encontro dos meus sonhos.

Aos meus amigos mais próximos, pela amizade genuína e apoio que tornaram este percurso sem dúvida mais rico e significativo.

À Raquel Guiomar, pela colaboração inexcelável, disponibilidade e simpatia genuína.

À Ana Margarida Pinto pela ajuda prestada, pela leitura crítica e sugestões dadas.

A todos os Professores da Faculdade de Farmácia pelos saberes transmitidos ao longo do mestrado integrado.

À Professora Ana Telmo Cabral, orientadora da minha monografia, pela cortesia e por ter promovido a minha autonomia.

À Dra. Adriana Costa pela sabedoria espelhada na sua experiência e conhecimento. Por tudo o que aprendi. Por me fazer sentir em casa.

Ao Dr. António Rocha, pela forma calorosa com que me acolheu. Pela partilha de conhecimentos e orientação.

Um obrigada sentido, do fundo do coração, a todos pelo apoio, ajuda e inspiração.

Índice Geral

Prefácio	8
Parte I: Relatório de Estágio da Indústria Farmacêutica	
Abreviaturas	10
Introdução	11
I. Generis Farmacêutica S.A.	12
2.1 Departamento Técnico, Qualidade e Assuntos Regulamentares (Technical, Quality & Regulatory Affairs Department - DTAR)	13
2.2 Assuntos Regulamentares Pre-MA, Market Access e Projetos Tech Transfers	14
2.2.1 Atividades Desenvolvidas	14
3. Análise SWOT	16
3.1 Pontos Fortes (Strengths)	16
a. Integração nas equipas	16
b. Interação com outros departamentos	16
c. Contactos externos	16
d. Aquisição de competências básicas (soft skills)	17
e. Participação em Formações e Workshops.....	17
3.2 Pontos Fracos (Weaknesses)	18
a. Aplicação dos conhecimentos adquiridos	18
3.3 Oportunidades (Opportunities)	18
a. Representatividade da Generis	18
3.5 Ameaças (Threats)	19
a. Duração do estágio	19
Conclusão	20
Bibliografia	21
Parte II: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	
Abreviaturas	23
Introdução	24
I. Análise SWOT	25
I.1 Pontos Fortes (Strengths)	25
a. Integração na equipa	25

b. Colaboração nas tarefas de um Farmacêutico Comunitário	25
c. Competência relacional com os utentes	26
1.2 Pontos Fracos (Weaknesses)	26
a. Preparação de medicamentos manipulados	26
b. Aconselhamento Dermocosmético	26
c. Associação aos nomes comerciais dos medicamentos	27
1.3 Oportunidades (Opportunities)	27
a. Relação de proximidade com os/as utentes	27
b. Participação em Formações	28
c. Aconselhamento à base de Vitaminas, Suplementos e Farmacoterapia	28
d. Visitas externas	28
1.4 Ameaças (Threats)	29
a. Pouca heterogeneidade e variabilidade nas patologias dos utentes	29
b. Medicamentos esgotados	29
2 Casos Clínicos	30
Conclusão	35
Bibliografia	36

Parte III: Monografia

Lista de Figuras	38
Lista de Tabelas	39
Abreviaturas	40
Resumo	41
Abstract	42
Introdução	43
1. Farmacologia da <i>N</i> -acetilcisteína	43
2. Potenciais mecanismos terapêuticos de <i>N</i> -acetilcisteína	45
2.1 Regulação do Stress Oxidativo	45
2.2 Regulação de alguns neurotransmissores	46
2.2.1 Glutamato	47
2.2.2 Dopamina	48
2.3 Regulação de mediadores inflamatórios	49
3 <i>N</i> -acetilcisteína e doenças neuropsiquiátricas	50
3.1 Perturbação Depressiva Major (PDM)	50

3.1.1. Caracterização clínica	50
3.1.2. Fisiopatologia	50
3.1.3 O papel da N-acetilcisteína: evidência empírica	51
3.2. Perturbação Afetiva Bipolar (PAP)	53
3.2.1 Caracterização clínica	53
3.2.2 Fisiopatologia	53
3.2.3 O papel da N-acetilcisteína: evidência empírica	54
3.3. Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC)	58
3.3.1 Caracterização clínica	58
3.3.2 Fisiopatologia	58
3.3.3 O papel da N-acetilcisteína: evidência empírica	58
3.4 Esquizofrenia	59
3.4.1 Caracterização clínica	59
3.4.2 Fisiopatologia	60
3.4.3 O papel da N-acetilcisteína: evidência empírica	61
3.5 Doença de Alzheimer	62
3.5.1 Caracterização clínica	62
3.5.2 Fisiopatologia	63
3.5.3 O papel da N-acetilcisteína: evidência empírica	64
Discussão e reflexão crítica	67
Considerações Finais	68
Bibliografia	69
Anexos	77
Tabela 1	77
Tabela 2	78
Tabela 3	81
Tabela 4	81

Prefácio

O presente documento enquadra-se na unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Divide-se em três partes: dois relatórios referentes à realização dos estágios curriculares e uma monografia intitulada “O Papel da N-acetilcisteína nas Perturbações Neuro-Psiquiátricas: Análise da Evidência Empírica e dos Potenciais Mecanismos de Ação”.

A primeira parte apresenta o Relatório de Estágio da Indústria Farmacêutica decorrido na Generis Farmacêutica S.A., na área de assuntos regulamentares, sobre a orientação técnica e científica da Dra Adriana Costa, num período de três meses (9 de janeiro a 31 de março de 2023).

A segunda parte descreve o Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária, o qual decorreu na Farmácia Cruz Correia, em Lisboa, sob a orientação técnica do Dr. António Rocha, de 03 de abril a 28 de julho.

Os relatórios curriculares foram construídos e analisados sob a forma de uma análise SWOT (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças), de acordo com as orientações emitidas pela Faculdade. Cada relatório contém uma conclusão geral e as referências bibliográficas consultadas.

Por fim, na terceira parte encontra-se a monografia intitulada “O Papel da N-acetilcisteína nas Perturbações Neuro-Psiquiátricas: Análise da Evidência Empírica e dos Potenciais Mecanismos de Ação”, sob a orientação científica da Professora Doutora Ana Telmo Cabral. Este trabalho tem como objetivo principal fazer uma revisão sintética e atual do estado da arte sobre a N-acetilcisteína (NAC) e sua aplicação na psiquiatria clínica e nas doenças neuro-degenerativas, especificamente a doença de Alzheimer.

Parte I

Relatório de Estágio da Indústria Farmacêutica



Orientado por: Dra. Adriana Costa

Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

API – Substância Ativa

AR – Assuntos Regulamentares

CMC – Química, Fabrico e Controlo (do inglês, *Chemistry Manufacturing Control*)

DTAR - Departamento Técnico, Qualidade e Assuntos Regulamentares (do inglês, *Technical, Quality & Regulatory Affairs Department*)

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FI – Folheto Informativo

GQP – Boas práticas de Qualidade (do inglês, *Good Quality Practice*)

SOP – Procedimento Operacional Padrão (do inglês, *Standard Operation Procedure*)

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

Post-MA – Após Autorização de Introdução no Mercado (do inglês, *Post Market Authorization*)

Pre-MA – Pré Autorização de Introdução no Mercado (do inglês, *Pre-Market Authorization*)

Introdução

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) proporciona aos seus alunos a realização de um estágio curricular em Indústria Farmacêutica, o que é, na minha perspetiva, uma mais valia em termos de prospeção profissional futura e experiência pessoal. Esta possibilidade de estágio é também uma excelente oportunidade para os estudantes terem um primeiro contacto com o mercado de trabalho, de expandirem a sua rede de conhecimentos, de adquirirem alguma experiência e de porem em prática e consolidarem o que aprenderam e adquiriram ao longo dos 5 anos de curso.

A Indústria Farmacêutica tem vindo a crescer em termos tecnológicos e científicos por todo o mundo, sendo atualmente uma área de grande foco e crescimento exponencial. Além de garantir todo o processo de produção de medicamentos, desde o fabrico à comercialização, revelou-se fulcral na descoberta e desenvolvimento de novas moléculas. É sem dúvida, uma área de grande potencial profissional para os estudantes da área farmacêutica.

Nesse sentido, decidi realizar um estágio curricular na Generis Farmacêutica S.A., na área de assuntos regulamentares. O meu estágio iniciou a 9 de janeiro e finalizou a 31 de março, sob a orientação da Dr^a. Adriana Costa, responsável pelo Departamento de Assuntos Regulamentares, a quem agradeço toda a atenção, dedicação, esforço e orientação técnica centrais na minha aprendizagem, nesta área. Estes 3 meses permitiram-me ter uma melhor perceção da atividade da indústria farmacêutica, quer ao nível dos seus procedimentos, da qualidade e, principalmente, ao nível da legislação e padrões de segurança impostos pelas autoridades nacionais e internacionais.

Assim, o presente relatório pretende descrever a minha experiência e atividades enquanto estagiária, realizadas na Generis Farmacêutica S.A. O relatório é composto por três partes: um pequeno resumo para apresentar a empresa e o departamento no qual fiz estágio, uma análise dos pontos fortes, pontos fracos, ameaças e oportunidades (SWOT) do estágio realizado e por fim, uma conclusão.

I. Generis Farmacêutica S.A.

A Generis Farmacêutica S.A. foi constituída em 2002 e é hoje a empresa líder do mercado farmacêutico de medicamentos genéricos em Portugal. Destaca-se pelo seu inúmero e abrangente portfólio, dividido por 4 marcas de grande renome – *Aurovitas*, *Generis*, *Aurobindo* e *Labesfal Genéricos* -, com grande impacto nas mais diversas áreas terapêuticas¹.

É uma indústria farmacêutica muito focada na qualidade, segurança e eficácia ao longo de todo o ciclo de vida dos seus produtos, comprometendo-se a produzir e a disponibilizar soluções terapêuticas de elevada qualidade a todos os seus clientes e consumidores. Sendo líder no mercado nacional, visiona conseguir manter a sua posição de confiança e referência no setor farmacêutico focando-se para tal na harmonização de todas as áreas e departamentos dentro da empresa, garantindo um desempenho organizado, focado e positivo, que advém de um trabalho de equipa construtivo e sugestivo.

Em 2017, é adquirida pelo grupo Aurobindo, sendo Portugal, atualmente, um dos 34 países onde os grupos detêm uma cadeia de fabrico capaz de fornecer soluções farmacêuticas inovadoras, promissoras e sustentáveis. O grupo Aurobindo integra-se no top 2 de indústrias farmacêuticas da Índia e dispõe de vários centros de investigação e desenvolvimento e produção, produzindo mais de 10 mil toneladas de substâncias ativas (API) e milhões de diversas formulações farmacêuticas, o que permite a este grupo empresarial adquirir controlo de todas as etapas do processo da cadeia de valor, passando pela investigação, registo, produção, distribuição e por último marketing e vendas².

A unidade industrial da Generis encontra-se sediada na Amadora, Vendas Novas, e divide-se entre produção, embalagem, área de análise, escritórios e zona de armazenamento. Assume responsabilidades de distribuidor, titular das autorizações de introdução no mercado (AIM), fabricante e exportador de diversos produtos e ainda dá suporte/apoio legal e regulamentar a filiais pertencentes ao grupo Aurobindo.

2.1 Departamento Técnico, Qualidade e Assuntos Regulamentares (Technical, Quality & Regulatory Affairs Department - DTAR)

A empresa dispõe de diversos departamentos, sendo ao Departamento Técnico, Qualidade e Assuntos Regulamentares (DTAR), o escolhido para a realização do estágio, o qual irei de seguida apresentar.

Este departamento é fulcral no desempenho, padronização e regulação de todos os processos dentro da empresa, tendo como principal objetivo disponibilizar os melhores produtos e serviços aos consumidores e clientes. As suas ações vão desde a concretização de um programa de fornecedores robusto, a implementação de uma linguagem comum entre todas as equipas e, sobretudo, a atenuação da subjetividade em cada decisão. A uniformização da gestão dos processos é sustentada por documentação essencial e obrigatória, tais como manuais, guidelines das boas práticas de qualidade (GQP) e procedimentos operacionais padrão (Standard Operation Procedure).

O DTAR divide-se nas seguintes áreas:

- Quality Affairs e Melhoria contínua – é a área que tem a responsabilidade pela gestão dos processos associados à garantia de que o medicamento fabricado proporcionará o efeito desejado ao paciente. A garantia de qualidade também garante que não há contaminantes presentes e que os medicamentos atenderão aos requisitos de qualidade e a todos os regulamentos relevantes. É um dos aspetos mais importantes de todo o processo de fabricação de medicamentos. Não só ajudará as empresas a proteger as suas reputações, mas também lhes permitirá evitar pesadas penalizações por parte das organizações reguladoras;
- Acesso ao Mercado (“Market Access”) – é a área que tem a responsabilidade de garantir a acessibilidade de determinado produto no mercado e todos os procedimentos necessários ao pedido de preço e participação;
- Farmacovigilância – é a área que tem a responsabilidade pela gestão de todos os processos relativos à segurança dos medicamentos, à deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamento;
- Pré-MA (Pré-Autorização de Introdução no Mercado) – é a área que tem a responsabilidade por todo o processo e ciclo de vida do medicamento

desde o pedido de uma nova autorização para a introdução no mercado de um medicamento (AIM) até à aprovação deste por parte das autoridades;

- CMC (Química, Fabrico e Controlo) e Post-MA (Após Autorização de Introdução no Mercado) – Post-MA é a área que tem a responsabilidade de processos do ciclo de vida do medicamento após este entrar no mercado e CMC centra-se na elaboração e no suporte de todo o módulo 3 do dossiê dos produtos provenientes da fábrica ou de terceiros, tendo deste modo um contacto direto com os fabricantes;
- Artworks – é a área que tem a responsabilidade pela criação, controlo, revisão e aprovação da embalagem, rotulagem e folheto informativo (FI) dos produtos da Generis;
- Tech Transfers – é a área que tem a responsabilidade pela gestão de projetos de Transferência de tecnologia, isto é, projetos de transferência do processo de fabricação de uma nova substância farmacêutica ou de produto medicamento, do local de transferência para outro local de recebimento ou local de fabricação comercial designado.

2.2 Assuntos Regulamentares | Pre-MA, Market Access e Projetos Tech Transfers

O departamento de assuntos regulamentares (AR), inserido na DTAR, é responsável pelo conhecimento dos padrões de segurança e regulamentação impostos pelas autoridades, tornando-se, assim, a “ponte” entre as diversas áreas e as competências nacionais e europeias. Este departamento é constituído por diferentes equipas, pelo que durante o meu estágio fui integrada nas equipas de Pre-MA e Tech Transfers, onde tive a oportunidade de exercer diversas atividades e tarefas que me permitiram obter noções relativas ao que consiste os AR e a importância do farmacêutico nesta área.

2.2.1 Atividades Desenvolvidas

Enquanto estagiária do departamento de AR, pude desenvolver e exercer atividades que me permitiram compreender de forma mais clara e experiencial o funcionamento de um Departamento de Assuntos Farmacêuticos.

Inicialmente comecei por ter várias formações que me prepararam e ajudaram a entender melhor os procedimentos regulamentares nacionais e europeus, o funcionamento e organização da empresa Generis e os seus processos e comunicações internas. Paralelamente, foi-me proporcionado a integração em dois workshops cujo tema envolvia todo o ciclo de vida do medicamento, desde a produção até à sua introdução no mercado, abordando o papel e trabalho das várias equipas envolvidas. Assim, durante o mês de janeiro, familiarizei-me com a legislação da área regulamentar, em particular, acerca dos procedimentos de registo e enquadramento legal na União Europeia e das autoridades reguladoras em Portugal (Infarmed) e na Europa (EMA e Agências Nacionais).

Uma das várias atividades que fiquei responsável passou pelo carregamento de documentos no DAI – *dossier approval information*. O DAI é uma plataforma desenvolvida pelo Grupo Aurobindo cuja função é permitir o acompanhamento do ciclo de vida dos medicamentos de cada filial, através da submissão de toda a documentação do produto, desde a AIM às alterações subjacentes e respetivos textos. Paralelamente, foi-me possibilitado preparar e submeter pedidos de AIM e pedidos de alteração tipo IA, IB e II.

No âmbito da área de *Tech Transfers* pude participar na gestão de processos de transferência tecnológica, nomeadamente, transferência de fabrico e transferência analítica. Num dos projetos desta equipa fiquei responsável pela preparação e submissão de uma alteração relativa à redução da frequência do ensaio do controlo microbiológico, subjacente à transferência de tecnológica em curso. Fiquei encarregue de definir o tipo e classificação da alteração regulamentar, com base na *Guidelines das alterações*, de proceder à aquisição da documentação necessária e preparação do módulo do dossier impactado, e de submeter a alteração às autoridades nacionais e comunicar, por fim, a realização da mesma aos fabricantes, fornecedores e filiais envolvidas em todo o processo.

Por fim, embora não relatado no meu plano de estágio, tive a ocasião de ajudar a equipa regulamentar de *Report Affairs*, através do suporte na preparação de documentação solicitada pelos clientes para a exportação de certos produtos.

3. Análise SWOT

3.1 Pontos Fortes (Strengths)

a. Integração nas equipas

As equipas das quais tive a oportunidade de integrar são jovens e dinâmicas, o que proporciona um ambiente descontraído, confortável e acolhedor. Este ambiente de interajuda, de comunicação aberta, contribuiu, sem dúvida, para a minha integração na empresa e para uma melhor aprendizagem e execução de tarefas.

De facto, para progressão e sucesso numa empresa é fundamental existir um bom ambiente de trabalho central na motivação, produtividade e satisfação e realização profissional. Especificamente, destaco o dinamismo das equipas de AR, que considero ter sido essencial para a qualidade da minha integração e desempenho ao longo dos 3 meses de estágio.

b. Interação com outros departamentos

Ao integrar o departamento de AR, foi-me permitido interagir com outros setores da empresa, envolvidos no ciclo de vida do medicamento. A interação entre as diferentes equipas e departamentos dentro de uma empresa é de extrema importância para o bom funcionamento desta, ao mesmo tempo que proporciona aos trabalhadores o estabelecimento de pontes de ligação promotoras do espírito de equipa e entreajuda. Assim, considero como ponto forte o contacto que estabeleci com os diversos departamentos da empresa uma vez que, para além deste permitir o desenvolvimento de competências profissionais, facilitou a compreensão do trabalho funcional dos restantes departamentos e o seu impacto no ciclo de vida do medicamento, e de todos os processos subjacentes relacionados com a parte regulamentar.

c. Contactos externos

No decorrer do meu estágio, tive a possibilidade de comunicar com a Autoridade Nacional, Infarmed, a Aurobindo Pharma (Índia), certos fabricantes, como por exemplo a Polpharma e ainda algumas filiais do grupo (ex. Aurobindo Pharma Italia).

De facto, este contacto com entidades externas constituiu um ponto forte inegável na minha aprendizagem pois permitiu-me desenvolver não só competências técnico-

profissionais como linguísticas. Ao mesmo tempo possibilitou-me conhecer outras realidades diferentes, no âmbito do ramo Farmacêutico, para além do incremento da minha rede de contactos. Para além disso, ajudou-me, mais uma vez, a perceber qual o trabalho e funções das equipas regulamentares e as responsabilidades do farmacêutico.

d. Aquisição de competências básicas (*soft skills*)

Para além do conhecimento técnico e específico adquirido no decorrer do estágio, as atividades desenvolvidas possibilitaram também a aquisição de certas *soft skills* (competências sociais e pessoais), fulcrais para o meu desenvolvimento pessoal e profissional:

- Organização e gestão de tempo: as 8h de trabalho diário durante 3 meses, ajudaram-me a aprender a gerir melhor o meu tempo e a saber priorizar tarefas de forma a alcançar os objetivos traçados e desejados;
- Networking: o meu estágio na Generis permitiu-me expandir a minha rede de contactos, importante para o meu progresso profissional, na medida em que é uma mais valia na procura de oportunidades de emprego, partilha e troca de informações, conhecimento e experiências;
- Trabalho em equipa: ao integrar as diversas equipas do departamento de AR, e trabalhar num ambiente recetivo e estimulante da aprendizagem e de interajuda, deu-me a oportunidade de aprofundar e de desenvolver ainda mais esta competência. Saber trabalhar com outros, comunicar e partilhar ideias são aptidões fulcrais para um desempenho com qualidade em qualquer emprego futuro.
- Pensamento crítico: certas atividades desenvolvidas durante estes 3 meses obrigaram a aquisição e o amadurecimento do pensamento e espírito crítico. Aprendi a saber questionar, identificar problemas, encontrar soluções, e acima de tudo a procurar respostas, sempre que necessário, a dúvidas ou questões existentes.

e. Participação em Formações e Workshops

No decorrer dos 3 meses de estágio, tive a possibilidade de receber formações sobre temas relacionados com o ciclo de vida do medicamento e processos regulamentares

associados, bem como de participar em dois workshops, organizados pela empresa, acerca de todos os procedimentos referentes ao início de um pré-lançamento e lançamento de um genérico no mercado e de todas as metodologias e processos de produção, embalagem e garantia de qualidade, desenvolvidos na fábrica da Generis.

A participação nestas formações permitiu-me adquirir o conhecimento teórico e científico necessário para a execução das tarefas propostas, contribuindo para o meu bom desempenho durante o meu estágio. Para além disso, possibilitou-me conhecer os processos subjacentes à Indústria Farmacêutica, e as funções e responsabilidades que ficam ao encargo de um Farmacêutico.

3.2 Pontos Fracos (Weaknesses)

a. Aplicação dos conhecimentos adquiridos

A realidade empresarial é muito diferente do meio académico e dos conhecimentos teóricos adquiridos, não nos permitindo, no imediato, iniciar qualquer tarefa proposta no plano de estágio sem formação e acompanhamento de um elemento da equipa mais experiente. Deste modo e por alguma indisponibilidade momentânea dos elementos mais experientes, houve na fase inicial do estágio alguns momentos sem tarefas atribuídas para executar. A existência de momentos sem trabalho comprometeu a minha aprendizagem, uma vez que é a partir da prática e da ação comprometida que se aprende e evolui.

3.3 Oportunidades (Opportunities)

a. Representatividade da Generis

A Generis é uma empresa farmacêutica que faz parte de um grande grupo mundial, com grande representatividade no mercado português, que vai desde a fabricação à distribuição, e para fazer face à sua dimensão, implementou procedimentos e processos complexos, os quais tive a possibilidade de contactar no decorrer do meu estágio.

A dimensão da empresa, o seu reconhecimento e visibilidade contribuíram para aumentar a abrangência da minha experiência, não só a nível nacional como internacional. Além disso, este estágio deu-me oportunidade de poder aprender nesta

indústria de renome, que considero ser uma excelente “escola” para quem ambiciona embarcar no mundo da Indústria Farmacêutica.

3.4 Ameaças (Threats)

a. Duração do estágio

Uma ameaça que considero importante realçar passa pela duração do estágio, que, na minha opinião, é curta e insuficiente para reter toda a informação e conhecimento acerca, não só da área regulamentar e do departamento onde esta se insere, como também de toda a dinâmica e funcionamento da Generis. Para além disso, a curta duração do mesmo não permitiu desempenhar tarefas mais elaboradas, já que para a realização destas seria necessário um certo entendimento dos procedimentos regulamentares e uma sólida familiarização dos processos e comunicações internas. Com efeito, só no último mês de estágio me senti mais segura e com capacidade prática, imprescindíveis no desempenho das funções e tarefas, pelo que considero que a obtenção de experiência completa e consistente do contexto de Indústria Farmacêutica, em especial dentro do departamento de AR, requer um período de estágio mais prolongado.

Conclusão

Durante o estágio na Indústria Farmacêutica, foi possível constatar a complexidade e a importância deste setor para a sociedade e para a saúde pública. Foi uma oportunidade única e enriquecedora para adquirir conhecimentos práticos, aplicar conhecimentos teóricos aprendidos ao longo do curso e compreender melhor o funcionamento de uma Indústria altamente regulamentada.

Este meu estágio na Indústria Farmacêutica, em particular na Generis Farmacêutica S.A., revelou-se vantajoso para o meu crescimento e desenvolvimento enquanto pessoa e futura profissional. Tenho a agradecer à equipa pelo acolhimento, disponibilidade, orientação e apoio ao longo deste período, e por terem proporcionado um ambiente de aprendizagem estimulante e de constante evolução.

Em suma, esta experiência de estágio possibilitou-me adquirir competências que, sem dúvida, me ajudarão para eventuais desafios e oportunidades que encontrarei no meu futuro profissional.

Bibliografia

1. COMERCIAL - Generis Farmacêutica - [Acedido a 2 set. 2023]. Disponível na Internet: <https://www.generis.pt/sobre-nos/atividade-comercial/>.
2. AUROBINDO - Generis Farmacêutica - [Acedido a 2 set. 2023]. Disponível na Internet: <https://www.generis.pt/sobre-nos/grupo-aurobindo/>.

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Cruz Correia



Orientado por: Dr. António Rocha

Abreviaturas

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT – Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threads

Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é um curso com uma duração de 5 anos que proporciona aos estudantes o conhecimento e bases essenciais para poderem iniciar a sua vida profissional enquanto futuros farmacêuticos.

O estágio curricular em Farmácia Comunitária realizou-se no último semestre do 5º ano e teve como objetivo colocar em prática o que foi aprendido ao longo dos anos académicos e adquirir competências profissionais e pessoais. Este estágio constitui uma oportunidade acessível aos estudantes com o intuito de os ajudar a perceber melhor as funções e o papel de um farmacêutico comunitário, bem como acaba por ser uma “ponte” que interliga o término dos estudos académicos com o início da carreira profissional, ajudando-os nesta passagem através da aquisição de aptidões e competências.

Desta forma, realizei o meu estágio na Farmácia Cruz Correia, sob a orientação do Dr. António Rocha, onde tive a oportunidade de constatar e presenciar a importância do papel de um farmacêutico comunitário na saúde da população e sociedade.

O presente relatório pretende relatar e sintetizar a minha experiência de estágio, através de uma análise SWOT, em que irei avaliar os pontos fortes (strengths), pontos fracos (weaknesses), oportunidades e ameaças que considero terem sido impactantes no meu desempenho e aprendizagem.

I. Análise SWOT

I.1 Pontos Fortes (Strengths)

a. Integração na equipa

A Farmácia Cruz Correia integra uma equipa constituída por dois farmacêuticos, incluindo o diretor técnico, duas técnicas de farmácia e ainda uma assistente funcional, que trabalham em conjunto com o intuito de prestar o melhor serviço farmacêutico aos seus utentes.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de fazer parte desta pequena equipa, regida por um grande espírito de equipa e entreajuda. De facto, a relação de cooperação e de amizade existente, permitiu que me integrasse com mais facilidade e contribuiu e ajudou no meu progresso e desempenho ao longo de todo o estágio. A equipa recebeu-me de braços abertos, mostrando-se sempre presente para me ensinar e ajudar naquilo que precisasse, o que me permitiu colocar questões e dúvidas sem medo e inseguranças, com muita vontade de aprender e de me tornar uma profissional competente.

b. Colaboração nas tarefas de um Farmacêutico Comunitário

Considero como ponto forte a possibilidade de ter observado e participado numa série de funções e atividades do farmacêutico no contexto comunitário. Entre estas, para além do atendimento ao público, colaborei, mensalmente, na organização do receituário, na sua conferência e separação por lotes e organismos; ajudei no controlo dos prazos de validade e monitorização, todos os meses, da temperatura e humidade; auxiliiei no controlo e conferência dos estupefacientes e psicotrópicos; fiz receção de encomendas; ajudei em processos de devoluções, e analisei ainda mapa de vendas e procedi à realização de pedidos de encomenda, quer diretamente aos delegados como aos distribuidores.

A minha colaboração na realização destas tarefas permitiu-me entender que as responsabilidades de um farmacêutico comunitário vão para além do atendimento ao público. Foi uma mais valia para a minha aprendizagem poder experienciar, com uma certa autonomia na prática o que é um farmacêutico comunitário na íntegra, e a sua importância em garantir que todos os medicamentos dispensados são seguros e de excelente qualidade, tudo em prol de fornecer ao utente o melhor serviço possível.

c. Competência relacional com os utentes

A minha capacidade de saber ouvir, prestar atenção, de mostrar empatia, revelou ser um ponto forte no meu desempenho durante o estágio, na medida em que me possibilitou fornecer um aconselhamento centrado nas necessidades do utente. Esta capacidade relacional permitiu que os utentes se sentissem mais compreendidos, acolhidos e confiantes no aconselhamento, na ajuda e orientação farmacêutica.

Durante o meu atendimento e aconselhamento farmacêutico, investi na forma como transmiti a informação farmacêutica pertinente, útil para a compreensão do/a utente sobre o que estava a ser dispensado ou aconselhado, bem como a importância para a sua saúde e os possíveis efeitos associados, ao mesmo tempo que tentei ter em consideração as condições financeiras do/a utente, garantindo assim que as necessidades. Muitos dos/as utentes solicitaram-me ajuda para a compreensão da toma de certas medicações receitadas e até mesmo na orientação da posologia.

1.2 Pontos Fracos (Weaknesses)

a. Preparação de medicamentos manipulados

A preparação de medicamentos manipulados é mais uma tarefa que está ao encargo de um/a farmacêutico/a, porém nem todas as farmácias têm condições para proceder à preparação destes medicamentos, incluindo a farmácia onde estagiei, Farmácia Cruz Correia.

Desta forma, considero a impossibilidade de medicamentos manipulados como um ponto fraco para a minha aprendizagem durante o estágio, uma vez que teria sido vantajoso pôr em prática, num registo clínico, o que fui aprendendo ao longo dos anos de curso, e alargar os conhecimentos teóricos já adquiridos e consolidar as competências profissionais.

b. Aconselhamento Dermocosmético

Considero como ponto fraco o contacto marginal que tive com o ramo da Dermocosmética. A Farmácia Cruz Correia não dispunha de muitos produtos de cosmética, o que acabou por comprometer a progressão da minha aprendizagem, por não existir contexto para a aplicação prática dos conhecimentos teóricos aprendidos.

Com efeito, a Farmácia Cruz Correia ia ao encontro das necessidades e da procura dos seus/suas utentes, pelo que as gamas de cosméticos que existiam eram direcionados para peles mais envelhecidas, pouco hidratadas, pele mais sensíveis e fragilizadas, assim como para cabelos fracos, produtos anti-queda e produtos específicos para a caspa ou dermatite seborreica. Estas gamas de dermocosmética eram pouco procuradas pelos/as utentes, o que constituiu uma barreira para o aperfeiçoamento, consolidação e aprendizagem de conhecimentos nesta área.

c. Associação aos nomes comerciais dos medicamentos

Ao contrário do que aprendemos ao longo do curso, na farmácia comunitária faz-se mais referência aos nomes comerciais dos medicamentos, do que à própria substância ativa. Ao longo do meu estágio na farmácia, pude evidenciar esta associação quer por parte dos/as profissionais de saúde, quer pelos/as utentes.

Durante o atendimento ao balcão, por vezes sentia dificuldade em compreender o medicamento que pediam, bem como em responder às questões que levantavam, o que gerou, em certos momentos da prática, sentimentos de insegurança e de dúvida. Este comprometimento inicial de associar as marcas comerciais à substância ativa constituiu um ponto fraco para a consolidação dos meus conhecimentos teórico-práticos, com alguns efeitos no desempenho, no que concerne ao atendimento e aconselhamento farmacêutico.

1.3 Oportunidades (Opportunities)

a. Relação de proximidade com os/as utentes

A farmácia onde estagiei é considerada uma farmácia de bairro, pequena e familiar, numa localização com uma população já mais idosa e utentes recorrentes. A maioria das pessoas que frequentam a farmácia são clientes residentes, ou seja, fidelizados à farmácia, com um vínculo estabelecido espelhado nas histórias de amizade e fraternidade partilhadas, e sobretudo no histórico de saúde do/a utente, conhecido e acompanhado.

De facto, a maioria dos/as utentes são clientes típicos, o que me permitiu conhecer o histórico do/a doente, as suas patologias, e acompanhar o perfil de saúde e de doença saúde deste/a. Para além disso, permitiu-me conhecer também o estilo de vida destes e

as suas condições financeiras e sociais. Isto possibilita um aconselhamento mais individualizado e direcionado às necessidades exatas dos/as doentes.

b. Participação em Formações

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de participar em algumas formações, muitas delas proporcionadas por Delegados. Estas formações permitiram-me expandir o meu conhecimento, e através dele fornecer um aconselhamento mais alargado, com um maior leque de opções seguras ao/á utente.

Uma das formações que participei foi orientada pelo grupo Zambon acerca da dor e dos tratamentos subjacentes, onde abordaram e apresentaram um dos seus produtos, o Spidifen®. Fiquei a conhecer quais as suas vantagens, indicações terapêuticas e posologia. Paralelamente, tive a oportunidade de participar numa formação orientada por um Delegado do Laboratório Tilman, sobre uma série de produtos. O Laboratório da Tilman têm a particularidade de os seus produtos serem à base de compostos ativos naturais, fazendo com que esta formação fosse particularmente interessante, permitindo que ficasse a conhecer melhor esta área terapêutica.

c. Aconselhamento à base de Vitaminas, Suplementos e Farmacoterapia

A Farmácia onde estagiei focava-se bastante na fitoterapia e no aconselhamento de vitaminas e suplementos alimentares. Esta abordagem terapêutica foi bastante elucidativa, pelo que aprendi imenso sobre produtos à base de plantas, quais os seus efeitos e onde melhor aconselhar. Aprendi também bastante acerca da importância das vitaminas e do reforço das mesmas em certas patologias, assim como os suplementos alimentares. É de realçar a grande adesão por parte dos/as utentes, já para não falar dos resultados observados e feedback positivo transmitidos. Este conhecimento adquirido e consolidado na prática permitiu que o meu aconselhamento farmacêutico fosse mais enriquecido e completo, fornecendo aos/ás utentes o melhor serviço possível.

d. Visitas externas

Durante o período que compreendeu o estágio, tive a oportunidade de visitar o espaço da empresa Botelho & Rodrigues, Lda. Esta é uma empresa que se dedica à comercialização e distribuição de produtos farmacêuticos em território nacional¹. A

visita permitiu-me compreender os processos que antecedem a distribuição de um produto às farmácias, bem como perceber as responsabilidades de cada trabalhador. Foi, de facto, uma mais-valia para a minha aprendizagem, tendo enriquecido ainda mais o meu plano de estágio, e onde pude constatar, mais uma vez, a importância de um farmacêutico, percorrendo todas as etapas do ciclo do medicamento.

Para além disso, foi-me proposto, por parte da Farmácia Cruz Correia, vivenciar por um dia a prática da preparação de medicamentos manipulados. Desta forma, tive a oportunidade de observar a preparação de manipulados, e todos os processos subjacentes a esta, desde a entrega da receita por parte do doente até à entrega do medicamento. Apesar de breve constituiu uma experiência enriquecedora e esclarecedora, com impacto para a minha formação enquanto futura profissional de saúde.

1.4 Ameaças (Threats)

a. Pouca heterogeneidade e variabilidade nas patologias dos/as utentes

A maioria dos/as utentes que frequentam a farmácia, para além de serem clientes regulares, aviam principalmente receitas, em que as patologias apresentadas não variavam muito.

Isto levou a que a minha experiência ao balcão fosse muito homogénea em termos clínicos, apesar de sempre elucidativa, não permitiu a aplicação regular do meu conhecimento e o desenvolvimento de mais competências de atendimento ao público e de aconselhamento, espectáveis num/a farmacêutico/a comunitário/a. Pelo exposto, considero este aspeto uma ameaça à minha aprendizagem e ao meu crescimento enquanto profissional de saúde.

b. Medicamentos esgotados

A realidade dos dias de hoje em relação à disponibilidade e acessibilidade dos medicamentos nas farmácias é triste e angustiante. No decorrer do meu estágio, foram várias as vezes que não pude dispensar medicamentos por estes se encontrarem esgotados, tendo tentado encontrar alternativas igualmente eficazes. Por vezes, não era possível, com impacto desafiante, em termos de preocupação, por não poder atender às necessidades dos/as utentes, sugerindo apenas que tentassem outras farmácias ou que

falassem com o médico assistente para obterem outras possibilidades de tratamento. Algumas pessoas mostraram-se recetivas para a opção do medicamento genérico, na eventualidade do fármaco original estar esgotado, não sendo uma situação frequente.

Esta realidade foi de facto ameaçadora para o meu desempenho, na medida em que não me foi possível prestar em certas situações aconselhamento farmacêutico, acabando por comprometer a minha aprendizagem e evolução profissional.

2. Casos Clínicos

Caso Clínico I

Jovem de 20 anos com queixas relacionadas com vómitos e diarreia persistentes, descritas pela mãe que se dirige à farmácia. A mãe relata-me que decorridos os 2 dias, os vómitos pararam, continuando a filha a sentir-se enjoada e nauseada, e que ainda “não consegue comer grande coisa”. Mencionou também que, embora os vómitos tenham cessado, a diarreia persistiu.

Comecei por colocar algumas questões, nomeadamente sobre a origem e causa dos sintomas e toma de medicamentos (e.g., o que tomou, dose) pela utente. A mãe respondeu que não sabia ao certo qual a causa, destacando que, na opinião da doente, não tinha ingerido nada fora do costume, embora destacando queixas, nos últimos dias, de fadiga, astenia e stress. No que toca à medicação, afirmou que a filha não tinha tomado qualquer medicamento.

Com isto, aconselhei a toma de Forbiotics® Flora, 3 cápsulas por dia antes das refeições (pequeno-almoço, almoço e jantar), de maneira a acentuar os sintomas de diarreia. O Forbiotics® Flora é um probiótico, constituído por 8 estirpes de fermentos lácticos e eletrólitos, que ajuda na manutenção do equilíbrio da flora intestinal, em caso de desregulação do intestino, como é o caso da diarreia, e na recuperação dos eletrólitos perdidos. Este probiótico em questão possui 30 cápsulas no seu total, pelo que sugeri que a filha continuasse a toma até ao fim, mesmo com melhorias nos sintomas, de forma a garantir a recuperação intestinal na sua totalidade. Para aliviar os sintomas de náusea e enjoo aconselhei a toma de um suplemento alimentar, o Antimetil®, 2 comprimidos 2 vezes ao dia. Este é um suplemento alimentar à base de um extrato padronizado a 10% de gingeróis. O gingerol é um dos compostos ativos do gengibre com propriedades

antieméticas e anti náusea². Por fim, alertei para a necessidade de beber muita água para evitar a desidratação e ainda sugeri optar por opções de alimentos e cozinhados mais simples. Avisei também caso os sintomas persistirem por mais 3 dias ou viesse a desenvolver febre, deveria consultar o médico.

Caso Clínico II

Homem de 70 anos dirige-se à farmácia com queixas de tosse com expectoração há pelo menos 2 dias e que sente a garganta dorida e irritada. Menciona que os episódios de tosse pioram à noite e que é diabético. Acrescenta ainda que a esposa tem andado engripada e constipada querendo algo que alivie os seus sintomas também.

Face os sintomas do utente e tendo em conta que o doente sofre de diabetes, aconselhei o Flui mucil[®] 4% xarope, 15 ml uma vez por dia, de preferência à noite. O Flui mucil[®] 4% é constituído por acetilcisteína a 40 mg/ml, e é indicado como adjuvante mucolítico na terapêutica de problemas respiratórios associados a hipersecreção mucolítica³. Este xarope não contém sacarose podendo ser administrado a diabéticos. Para os sintomas da garganta aconselhei a toma de Thymotabs[®] de laranja, umas pastilhas para a garganta à base de tomilho, que contém propriedades antissépticas e anti-inflamatórias, vitamina C, que proporciona um efeito imunoestimulante e antioxidante, e ainda eucalipto, com propriedades anti-inflamatórias e descongestionantes⁴. Para além disso, estas pastilhas não têm açúcar, sendo indicadas para pessoas diabéticos. Assim, sugeri tomar 1 pastilha 6 vezes por dia.

Relativamente aos sintomas da esposa, questionei se esta apresentava febre ao qual o utente respondeu negativamente, pelo que aconselhei então a toma de Griponal[®], em comprimidos efervescentes, para ajudar nos sintomas de constipação, de 8 em 8h ou 6 em 6h (3 ou 4 vezes por dia). Indiquei que teria de dissolver o comprimido em meio copo de água e de seguida proceder à toma. O Griponal[®] é constituído por paracetamol, com ação analgésica e antipirética, e por clorfeniramina, um anti-histamínico de 1^a geração, que ajudam na redução dos sintomas gripais e constipações⁵.

Por fim, alertei para a importância do consumo de bastante água, em ambos, e de uma alimentação rica e equilibrada.

Caso Clínico III

Uma jovem de 16 anos dirigiu-se à farmácia relatando que o muco vaginal apresentava uma cor estranha, meio esverdeado, e sentia alguma comichão e desconforto na área íntima. Mencionou que os sintomas duravam há aproximadamente 3 dias.

Após algumas questões percebi que os sintomas não coincidiam com os da candidíase podendo tratar-se então de uma infecção bacteriana. Deste modo, aconselhei a toma de Lafemidia[®], indicado para o tratamento de infecções íntimas. A Lafemidia[®] atua nos três tipos de infecções vaginais mais comuns, fúngica, bacteriana e mista. É capaz de inibir o desenvolvimento de microrganismos patogénicos, reduz a comichão, corrimento e odor desagradável, e ainda repõe o pH fisiológico⁶. Desta forma, indiquei a toma de 1 comprimido vaginal 1 vez por dia, à noite, durante 7 dias. Sugeri que colocasse o comprimido o mais fundo possível.

Para além disso alertei para a importância do uso de um produto de limpeza adequado e próprio para a região íntima, devido ao pH diferente (3,5-4,5), ao qual a jovem respondeu que lavava a sua região íntima com o gel de banho do corpo. Assim, aconselhei que realizasse a sua higiene íntima com LETIfem[®] Gel Íntimo Diário, um produto formulado com o pH fisiológico e constituído por agentes emolientes e hidratantes. Recomendei o seu uso diário, várias vezes ao longo do dia.

Alertei para o caso de não existirem melhorias ao fim dos 7 dias consultar um/a médico/a ginecologista.

Caso Clínico IV

Homem de 40 anos dirige-se à farmácia queixando-se que tem andado alérgico, sempre a espirrar e a pingar do nariz. Menciona que da última vez que levou algo para as alergias ficou “ensonado”, o que poderia ser desafiante para o utente por ser camionista de profissão, com trabalho noturno. Pede ainda Voltaren[®] 25 (cápsulas moles), pois tem andado com dores musculares nas costas.

Atendendo aos sintomas do utente, e após algumas questões, conclui que era doente cardíaco, pelo que aconselhei a toma de Telfast[®] 120 mg, um anti-histamínico indicado no tratamento da rinite alérgica. É vantajoso pois não provoca sonolência e tem uma ação rápida e duradoura, mitigando os sintomas alérgicos, incluindo o corrimento nasal e os espirros. Indiquei a toma de 1 comprimido 1 vez ao dia, antes de uma refeição, durante uma semana. Aconselhei ainda a evitar ambientes com fumo, pó e pólen, que

pudessem despoletar ainda mais os seus sintomas alérgicos. Ao fim de uma semana, se continuasse com alergias sugeri que consultasse um médico.

Relativamente às dores nas costas, expliquei que o Voltaren® 25 não é indicado para pessoas com problemas cardíacos, pelo que sugeri uma opção mais segura e igualmente eficaz. Aconselhei então o Elás® creme, um anti-inflamatório à base de *Symphytum officinale* (consolda), uma planta medicinal, indicado para as dores musculares e articulares, e que não interfere com os seus problemas de saúde. Indiquei que deveria aplicar o creme nas áreas do corpo a serem tratadas e massajar até absorver completamente, 2 a 4 vezes ao dia. Aconselhei ainda o evitar de esforços nos próximos dias, repousando o máximo que conseguisse, e caso a dor persistisse que recorresse ao médico.

Caso Clínico V

Uma utente de 28 anos dirige-se à farmácia e solicita uma pílula do dia seguinte. Menciona ter deixado de tomar a pílula à uns 3 meses atrás.

Comecei por perguntar se prefira ser atendida num local mais reservado, ao qual respondeu não haver necessidade, que não se importava de ser atendida no balcão da farmácia. Com isto, realizei uma série de questões tais como: “Há quanto tempo teve relações sexuais?”, “Usou preservativo?”, “Em que fase do ciclo menstrual se encontra?” e “Está sujeita a alguma terapêutica medicamentosa?”. A utente relatou que tinha tido relações sexuais desprotegidas à cerca de 15 horas. Afirmou não saber em que fase do ciclo se encontrava, mas que a sua última menstruação tinha ocorrido à 8 dias atrás. Por fim, relatou que é asmática e que toma medicação para esta patologia.

Assim, aconselhei a toma de Postinor®, uma pílula do dia seguinte que contém Levonorgestrel, que pode ser utilizado até 72h após relações sexuais não protegidas, e atua impedindo ou atrasando a ovulação, prevenindo assim a gravidez. Informei que o medicamento era de toma única, no entanto caso vomitasse nas 3 horas procedentes à toma deveria tomar outro comprimido o quanto antes. Alertei que a realização da administração o mais cedo possível era crucial para a eficácia do medicamento. Mencionei que a menstruação à partida iniciaria no dia habitual, mas que poderia atrasar ou antecipar, ou até mesmo ocorrer alguma eventual perda de sangue irregular até ao início desta⁷.

Por fim, transmiti a importância do uso de preservativos em caso de relações sexuais após a toma de Postinor[®], e informei que na prevenção da transmissão de doenças sexualmente transmissíveis este é o método contraceptivo mais eficaz.

Conclusão

O meu estágio na Farmácia Cruz Correia fez-me entender o que é ser um/a verdadeiro/a farmacêutico/a comunitário/a. De facto, um/a farmacêutico/a comunitário/a é um/a profissional de saúde que se rege pelas necessidades, não só do/a utente, como de toda a população, em interligação estreita com o conhecimento farmacológico adquirido. É alguém com capacidade de ouvir, perceber e aconselhar, tornando-se no confidente para a maioria das pessoas. Tem uma importância extrema e as suas responsabilidades vão para além do atendimento ao balcão, implicando a congregação das competências técnicas, relacionais e humanas.

A Farmácia Cruz Correia rege-se pelo espírito de confiança, não só transmitido pela equipa como também pelos/as utentes que a frequentam. É uma farmácia familiar, um centro de apoio para muitos, um lugar seguro e de partilha, que não é marcado por ser apenas um local de passagem em busca de aconselhamento farmacêutico. Os/as utentes sentem-se acompanhados/as, ouvidos e confiantes do profissional de saúde que têm à frente.

Durante o meu estágio nesta farmácia, fui uma amiga, uma conselheira, e principalmente fui uma farmacêutica. Desenvolvi competências pessoais e profissionais essenciais para o meu sucesso enquanto futura profissional de saúde.

Bibliografia

1. Botelho & Rodrigues - [Acedido a 1 set. 2023]. Disponível na Internet: <https://www.botelhorodrigues.pt/>.
2. TILMAN - Antimetil[®] - [Acedido a 1 set. 2023]. Disponível na Internet: <https://tilmanportugal.com.pt/antimetil/>.
3. INFARMED, I.P. - Resumo das Características do Medicamento - Fluimucil[®] 4% [Acedido a 1 set. 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
4. TILMAN - Thymotabs[®] - [Acedido a 1 set. 2023]. Disponível na Internet: <https://tilmanportugal.com.pt/thymotabs/>.
5. INFARMED, I.P. - Resumo das Características do Medicamento Griponal[®] (4 mg +500 mg comprimido efervescente) [Acedido a 1 set. 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
6. LAFEMIDIA - Lafemidia - [Consult. 1 set. 2023]. Disponível na Internet: <https://www.lafemidia.pt/>.
7. INFARMED, I.P. - Resumo das Características do Medicamento - Postinor[®] [Acedido a 1 set. 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.

Parte III

Monografia

*O Papel Da N-Acetilcisteína Nas Perturbações
Neuropsiquiátricas: Análise Da Evidência Empírica E Dos
Potenciais Mecanismos De Ação*



Orientação Académica e Científica: Professora Doutora Ana Telmo Cabral

Lista de Figuras

Figura 1. Ilustração das estruturas químicas Cisteína ⁸ (esquerda), N-acetilcisteína ⁹ (centro), Glutathione ¹⁰ (direita).....	44
Figura 2. Ilustração do mecanismo de ação da N-acetilcisteína: Modulação de neurotransmissores ¹³	47
Figura 3. Ilustração dos resultados do estudo de <i>Ellegaard et al.</i> relativamente à escala de MADRS ⁵⁰	55
Figura 4. Ilustração da média estimada da escala de BDRS no grupo NAC e grupo placebo durante as fases de open-label e manutenção do estudo de <i>Berk et al.</i> ⁵¹	56

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Ensaios cegos controlados por placebo da N-acetilcisteína no tratamento das perturbações depressivas	77
Tabela 2. Ensaios cegos controlados por placebo da N-acetilcisteína no tratamento das perturbações Bipolares ¹⁸	788
Tabela 3 – Síntese das revisões sistemáticas relacionadas com NCA e as Perturbações do Espectro Obsessivo-Compulsivo	81
Tabela 4 - Síntese dos estudos existentes sobre a administração da NAC na Esquizofrenia	81

Abreviaturas

A β – Proteína amiloide- β

ASC – Sistema de transporte Alanina-Serina-Cisteína

BDRS – Escala da Avaliação da Perturbação Bipolar (do inglês, Bipolar Depression Rating Scale)

CAT – Catalase

Cys – Cisteína

GCL – Glutamato-Cisteína-Ligase

GLT-1 – Transportador de glutamato 1

GPx – Glutathione Peroxidase

GSH – Glutathione na forma reduzida

GSSH – Glutathione na forma oxidada

IL-6, IL-8, IL-1 β – Interleucina 6, interleucina 8, interleucina 1 β

NAC – N-acetilcisteína

NF- κ B – Fator nuclear κ B (do inglês, Factor nuclear kappa B)

MADRS – Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg (do inglês, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)

PAB – Perturbação Afetiva Bipolar

PCR – Proteína Reativa C

PDM – Perturbação Depressiva Major

POC – Perturbação Obsessivo-Compulsiva

Recetor mGlu2 – Recetor metabotrópico de glutamato 2

Recetor mGlu3 – Recetor metabotrópico de glutamato 3

Recetor NMDA – Recetor ionotrópico *N*-metil-*D*-aspartato

ROS/RNS – Espécies reativas de oxigénio/Espécies reativas de nitrogénio (do inglês, Reactive Oxygen Species e Reactive Nitrogen Species)

SH – grupo tiol

SOD – Superóxido Dismutase

Transportador EAAT3 – Transportador de aminoácido excitatório 3 (do inglês, Excitatory aminoacid transporter 3)

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa (do inglês, Tumor Necrosis Factor Alpha)

YMRS - Escala da Mania de Young (do inglês, Young Mania Rating Scale)

Resumo

A *N*-acetilcisteína, aminoácido acetilado de cisteína, tem despertado interesse científico há décadas devido às suas importantes aplicações médicas, revelando potencial terapêutico no combate às doenças neurodegenerativas e de saúde mental. A *N*-acetilcisteína (NAC) é um precursor da glutatona e apresenta mecanismos de ação relevantes, como o aumento da neurogênese, as reduções na apoptose, ferroptose e atividade anti-inflamatória, a proteção contra a toxicidade mitocondrial, eliminação de radicais livres e o aumento da liberação de glutamato. A investigação tem demonstrado que a ação antioxidante da NAC parece desempenhar um papel particularmente relevante na patogênese e tratamento de várias perturbações neuropsiquiátricas, tornando-a uma molécula particularmente promissora nestes contextos.

O presente documento aborda vários estudos clínicos que servem de base à hipótese de utilização da NAC como potencial neuroprotetor na redução dos sintomas das perturbações neuropsiquiátricas em análise: Perturbações Afetivas (Perturbação Depressiva Major e Perturbação Afetiva Bipolar), Perturbações de Ansiedade (Perturbação Obsessivo-Compulsiva), Perturbações Psicóticas (Esquizofrenia) e Demência de Alzheimer. No geral, a análise dos estudos incluídos revelou a existência de resultados inconclusivos quanto à eficácia da NAC no tratamento das perturbações neuropsiquiátricas em estudo. Estudos futuros serão necessários para que possa ser recomendada clinicamente.

Palavras-chave: *N*-acetilcisteína (NAC), perturbações psiquiátricas e neurodegenerativas, tratamentos; ensaios clínicos.

Abstract

N-acetylcysteine, an acetylated cysteine amino acid, has sparked scientific interest for decades due to its important clinical applications, showing a therapeutic potential against neurodegenerative and mental health disorders. *N*-acetylcysteine (NAC) is a precursor of glutathione and presents relevant mechanisms of action, such as increased neurogenesis, reductions in apoptosis, ferroptosis and anti-inflammatory activity, protection against mitochondrial toxicity, elimination of free radicals, and increased glutamate release. Research has demonstrated that the antioxidant action of NAC seems to play a particularly relevant role in the pathogenesis and treatment of several neuropsychiatric disorders, making it a particularly promising molecule in these contexts.

This work integrates several clinical studies that serve as basis for the hypothesis of using NAC as a neuroprotector in symptom reduction in the following neuropsychiatric disorders: Affective Disorders (Major Depressive Disorder and Bipolar Affective Disorder), Anxiety Disorders (Obsessive-Compulsive Disorder), Psychotic Disorders (Schizophrenia) and Alzheimer's Dementia. Overall, analysis of the included studies revealed inconclusive results regarding the effectiveness of NAC in the treatment of the neuropsychiatric disorders under study. Future studies are warranted before NAC can be clinically recommended.

Keywords: *N*-acetylcysteine (NAC), psychiatric and neurodegenerative disorders, treatments, clinical trials.

Introdução

A *N*-acetilcisteína, também conhecida como Acetilcisteína, NAC ou *N*-acetil-*L*-cisteína, é um derivado acetilado do aminoácido *L*-cisteína. É reconhecida pela Organização mundial da saúde (WHO) como uma medicação revelante e segura¹, e tem vindo a ser usada na medicina ao longo de várias décadas como agente mucolítico e antídoto no tratamento da overdose por paracetamol.

O mecanismo de ação da NAC no que toca à sua capacidade mucolítica e de desintoxicação do organismo é já conhecida. No entanto nas últimas décadas, tem surgido um novo interesse nesta molécula, com vários estudos que visam aprofundar o conhecimento acerca dos seus mecanismos farmacológicos, incluindo possíveis efeitos modulatórios do processo de neurotransmissão, antioxidantes e anti-inflamatórios. Desta forma, a *N*-acetilcisteína tem vindo a ser investigada no tratamento de doenças psiquiátricas e neurodegenerativas, como por exemplo na depressão e ansiedade, bipolaridade, défice de atenção e hiperatividade, e doença de alzheimer. Apesar das evidências teóricas e pré-clínicas que suportam a hipótese da NAC como nova potencialidade terapêutica, até à data os estudos clínicos existentes em humanos são escassos, e os resultados obtidos pouco conclusivos, pelo que é premente a necessidade de mais indícios clínicos e terapêuticos robustos da atuação desta molécula nestas patologias. Ainda assim, crê-se que a *N*-acetilcisteína poderá servir como terapêutica adjuvante no tratamento de doenças neurodegenerativas e do foro psicológico.

1. Farmacologia da *N*-acetilcisteína

A *L*-cisteína ou Cisteína (

Figura 1) é um aminoácido presente no organismo e que apresenta características únicas, devido à presença de um grupo tiol (S-H) na cadeia lateral da sua estrutura molecular². É um aminoácido sulfurado, assim caracterizado pela presença do átomo de enxofre na sua estrutura, de origem endógena e exógena e que mostra ter um papel importante por participar e integrar processos biológicos como é o caso do metabolismo, estrutura proteica, imunidade e oxidação^{3,4}. Por sua vez, a *N*-acetilcisteína provém da acetilação da cisteína e apresenta também na sua estrutura um grupo tiol (

Figura 1). É a molécula de eleição usada nas formulações terapêuticas como suplemento de *L*-cisteína, uma vez que o grupo acetil fornece uma maior estabilidade em solução e maior resistência à rápida oxidação, sendo melhor absorvida e evidenciando menor suscetibilidade ao metabolismo⁵. Paralelamente, a cisteína é maioritariamente transportada para o interior das células através do sistema alanina-serina-cisteína (ASC), um sistema de transporte de aminoácidos dependentes de Na⁺, enquanto que a NAC é capaz de libertar cisteína nas células sem requerer um transporte ativo. Desta forma, a *N*-acetilcisteína é considerada uma molécula segura e bem tolerada, podendo ser administrada pelas vias oral, intravenosa e inalatória. Relativamente aos efeitos adversos desta molécula, variam dependendo da formulação e dosagens usadas. Evidência mostra que as vias oral e intravenosa são as que relatam efeitos secundários mínimos, entre eles sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas e vômitos, e reações cutâneas, como eritema⁶. Para além disto, NAC é considerada a molécula de eleição também pela sua capacidade em atravessar a barreira hematoencefálica eficazmente, e conseguir aumentar os níveis de GSH cerebrais após a sua administração. O mesmo não acontece com a administração oral de GSH e *L*-cisteína, que mostraram ter sucesso limitado na restauração dos níveis de GSH no cérebro⁷.

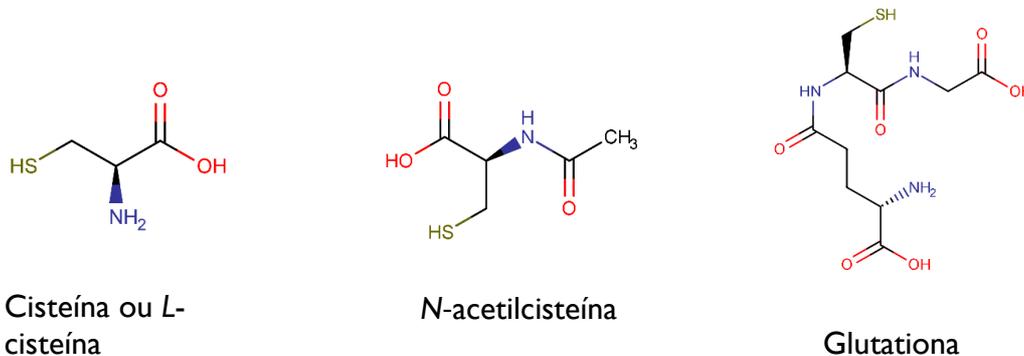


Figura 1. Ilustração das estruturas químicas Cisteína⁸ (esquerda), *N*-acetilcisteína⁹ (centro), Glutathione¹⁰ (direita).

A *N*-acetilcisteína tem sido usada na prática clínica desde os anos 60. Inicialmente, era muito utilizada pelas suas características mucolíticas, em pacientes com fibrose cística, devido à sua capacidade em quebrar as pontes de dissulfeto de mucinas fortemente reticuladas e reduzir assim a viscosidade do muco¹¹. Mais tarde, durante os

anos 70, NAC mostrou ser importante no tratamento da overdose por paracetamol, ao conseguir repor as células hepáticas com glutathiona (GSH), após o esgotamento deste antioxidante durante o processo de desintoxicação.

A bioquímica complexa e multifacetada do grupo funcional tiol¹², permite a compostos como a cisteína e a NAC, exercerem funções cruciais e essenciais relacionadas com a eliminação de radicais livres e a desintoxicação do organismo. Além disso, NAC tem ainda uma participação direta ou indireta na homeostase oxidativa, na regulação de alguns neurotransmissores e na mediação da resposta inflamatória¹³. A diversidade destes mecanismos de ação, que são descritos em maior pormenor na secção seguinte, permitem uma multiplicidade de aplicações terapêuticas, nas quais se inclui o tratamento de perturbações neuropsiquiátricas.

2. Potenciais mecanismos terapêuticos de N-acetilcisteína

2.1 Regulação do Stress Oxidativo

O stress oxidativo é um processo celular que provém do desequilíbrio entre espécies reativas de oxigénio (ROS) e o sistema de defesa antioxidante, e está envolvido na origem de muitas patologias, em especial na patogénese de várias doenças psiquiátricas. De facto, o cérebro é sensível a danos oxidativos por ser unicamente vulnerável às ROS, devido ao elevado consumo e metabolismo de oxigénio, à grande concentração de lípidos e à sua capacidade antioxidante limitada^{13,14,15}. Alguns estudos revelaram que a produção elevada de ROS mitocondrial no cérebro relaciona-se com a causa e evolução de uma série de condições neurológicas e neurodegenerativas¹⁶.

As espécies reativas de oxigénio (ROS), incluem o radical superóxido, peróxido de hidrogénio e o radical hidroxilo, e são geradas durante o metabolismo celular normal, produzidas principalmente pela mitocôndria na cadeia da fosforilação oxidativa^{11,17}. Processos externos, como por exemplo a radiação, poluição e xenobióticos, podem também levar à formação destas espécies reativas. Concentrações reduzidas de ROS desempenham uma função crucial na proliferação, diferenciação e nas vias de sinalização celular¹⁸. No entanto, quando atingem valores mais elevados, por falta do controlo adequado, podem causar danos no DNA, peroxidação lipídica, inativação de enzimas importantes, disfunção da cadeia respiratória mitocondrial e, ainda, morte celular. Para

tal, o organismo possui um mecanismo de defesa antioxidante que previne a acumulação nociva de ROS e, assim, a desregulação da homeostase oxidativa. Esta defesa celular antioxidante inclui a vitamina C, vitamina E, catalase (CAT), glutatona peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD) e tióis endógenos ou compostos com grupo sulfidrilo, como é o caso da glutatona^{11,17}.

A glutatona é um dos antioxidantes mais importantes e abundantes do organismo, e é um composto determinante na defesa contra o estresse oxidativo ao ter uma função fundamental na manutenção da homeostase redox das células, acabando, assim, por regular muitas das funções vitais da célula. É um tripeptídeo, constituído por 3 aminoácidos: glicina, glutamato e cisteína; e apresenta-se sob duas formas: forma reduzida (GSH), que em condições fisiológicas encontra-se em maior concentração nas células¹⁵, e a forma oxidada (GSSH). Este antioxidante é sintetizado em 2 etapas, tendo como precursores da sua síntese o glutamato, a cisteína e a glicina. A sua síntese é autorregulada, ou seja, a enzima que limita a sua taxa de síntese, glutamato-cisteína ligase (GCL), é inibida pelo produto (GSH); e varia também de acordo com a biodisponibilidade dos aminoácidos, em especial da cisteína que por ter uma concentração intracelular inferior, é considerada um fator limitante na produção de glutatona.

A capacidade antioxidante de GSH advém do grupo tiol do resíduo de cisteína. Os tióis são compostos que contêm um grupo funcional sulfidrilo (SH) capazes de quelar metais pesados, removendo-os do organismo, e são ainda reativos a espécies eletrofílicas (ROS), devido à sua característica nucleofílica. Desta forma, estes compostos previnem a inibição da atividade enzimática e a oxidação de proteínas, lípidos e DNA.

A NAC, também ela um composto tiol, caracteriza-se por conseguir aumentar a proteção celular contra o stress oxidativo, já que elimina eficazmente radicais livres e contribui para a manutenção dos níveis de GSH nas células. A sua capacidade em conseguir manter o estado redox das células deve-se ao facto de ser um derivado acetilado da cisteína, e por isso um precursor da glutatona. NAC consegue ainda aumentar os níveis de cisteína intracelular e, subsequentemente, aumentar a concentração de GSH celular⁶.

2.2 Regulação de alguns neurotransmissores

Para além do seu efeito na homeostase oxidativa, a *N*-acetilcisteína parece atuar também como modulador do processo de neurotransmissão, nomeadamente aos níveis dos neurotransmissores glutamato e dopamina^{19,13}.

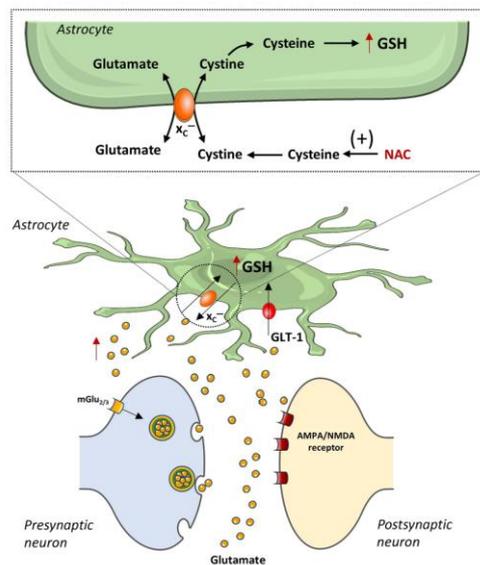


Figura 2. Ilustração do mecanismo de ação da *N*-acetilcisteína: Modulação de neurotransmissores¹³.

2.2.1 Glutamato

O glutamato é um neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC) e está envolvido na plasticidade sináptica, memória e aprendizagem, desempenhando um papel importante no funcionamento do cérebro. A sua homeostase é fundamental e uma desregulação da sua transmissão, quer ao nível da sua síntese, libertação, concentração sináptica e funcionamento dos seus recetores (Recetor ionotrópico *N*-metil-D-aspartato, Recetor metabotrópico de glutamato 2 e Recetor metabotrópico de glutamato 3) aparenta estar envolvida no desenvolvimento de várias doenças neuropsiquiátricas¹³. A homeostase do glutamato é regulada a partir de recetores e transportadores presentes nas células gliais do SNC, responsáveis tanto pela sua endocitose como exocitose, controlando assim a concentração extracelular deste neurotransmissor²⁰.

Um dos essenciais para o controlo do glutamato é o sistema x_c^- . Este sistema é um transportador de aminoácidos, maioritariamente expresso nos astrócitos, responsável pela troca de cistina extracelular por glutamato intracelular, através da membrana celular²¹ (**Figura 2**). As células recorrem a este sistema maioritariamente pela sua contribuição na resposta antioxidante, uma vez que a cistina importada origina cisteína

necessária para a produção de GSH, fornecendo assim uma proteção oxidativa²¹. Deste modo, os níveis de GSH intracelular controlam a expressão do sistema x_c^- , que por sua vez é regulado pelas concentrações não só de glutamato como de cistina²⁰.

A homeostase do cérebro é crítica para o seu normal funcionamento e para isso os níveis de GSH na maioria das células devem ser mantidos em concentrações adequadas e suficientes para o organismo. Vários estudos mostraram que nem todas as células do SNC expressam o sistema x_c^- , como é o caso dos neurónios maduros que apresentam pouca ou quase nenhuma atividade deste sistema²⁰. A manutenção da homeostase do glutamato é mantida por alguns dos seus receptores, como é o caso do recetores metabotrópicos de glutamato 2/3 (Recetor mGlu2/3). Estes são ativados pela concentração extracelular do neurotransmissor e são responsáveis por controlar a sua libertação nos terminais nervosos (**Figura 2**). Para além disso, de maneira a manter os seus níveis extracelulares adequados (não tóxicos) para o organismo, o transportador de glutamato I (GLT-) é responsável pela *clearance* do glutamato, removendo o excesso deste da fenda sináptica (**Figura 2**). De facto, o funcionamento normal destes recetores impede que haja dano neuronal por excitotoxicidade, um processo patológico característico de certas doenças neuropsiquiátricas, como é o caso da esquizofrenia e Alzheimer, que resultam da estimulação excessiva dos recetores pós-sinápticos (NMDA) por aumento elevado dos níveis do glutamato extracelular.

A NAC é administrada e rapidamente convertida em cistina, que entra nas células pelo sistema de transporte, sistema x_c^- (**Figura 2**). Aquando da sua administração, NAC ativa o sistema e aumenta a concentração de glutamato extracelular, restaurando assim o tónus inibitório dos recetores mGlu2/3 atenuando a libertação do glutamato na fenda sináptica. Desta forma contribui para a normalização da neurotransmissão glutamatérgica^{13,22}. Paralelamente, esta molécula fornece cisteína para a produção de GSH, que exerce um papel fundamental na manutenção do estado redox necessário para o funcionamento normal dos recetores NDMA^{22,23}, mostrando também ter capacidade para induzir a expressão do GLT-I nos astrócitos¹¹. Estas ações permitem explicar o potencial efeito benéfico da NAC em condições associadas a uma alteração da homeostase do glutamato: esquizofrenia, depressão e doenças neurodegenerativas.

2.2.2 Dopamina

A dopamina é um neurotransmissor do SNC envolvido numa série de funções fisiológicas, sendo responsável por regular as atividades mentais, emocionais e comportamentais. Uma disfunção na transmissão dopaminérgica pode levar ao aparecimento e desenvolvimento da doença bipolar, depressão, hiperatividade e déficit de atenção, ou até mesmo esquizofrenia. Estudos têm vindo a demonstrar que a NAC aparenta ter um papel importante na regulação da libertação de dopamina através da neurotransmissão glutamatérgica. De facto, evidências mostraram que os recetores pré-sinápticos mGlu2/3 localizados nos terminais nervosos regulam a libertação deste neurotransmissor^{24,22,13}. Adicionalmente, sabe-se que a dopamina consegue ser neurotóxica, devido ao seu potencial oxidativo, pelo que a NAC enquanto antioxidante e precursor de GSH poderá prevenir ou reverter as alterações ou sintomas decorrentes¹³.

2.3 Regulação de mediadores inflamatórios

Algumas perturbações psiquiátricas, como a depressão, bipolaridade e esquizofrenia, foram associadas a uma desregulação de processos e marcadores inflamatórios, nomeadamente interleucinas (IL-6, IL-8, IL-1 β), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C reativa (PCR)^{22,19}. Vários estudos têm suportado as propriedades anti-inflamatórias da NAC, o que remete para o seu possível contributo na modulação dos sintomas das perturbações psiquiátricas. Esta molécula regula a resposta inflamatória e exerce atividade anti-inflamatória ao inibir a ativação do fator nuclear kB (NF-Kb) e de outras citocinas inflamatórias. O NF-kB tem um papel crítico na cascata inflamatória e resposta imunológica²⁵, pois induz a expressão de vários genes pró-inflamatórios (IL-6, IL-8 e TNF- α) e regula a produção de células imunes. O stress oxidativo induz eficazmente o NF-kB e NAC provou suprimir a ativação deste, reduzindo assim a produção de citocinas¹⁷. A ativação não controlada do NF-kB e a elevada expressão e indução das citocinas estão na patogénese de várias doenças inflamatórias²⁵.

3. N-acetilcisteína e doenças neuropsiquiátricas

Nos últimos anos têm surgido cada vez mais estudos explorativos da utilização da NAC no tratamento de determinadas perturbações psiquiátricas, com alguma evidência clínica. Sabe-se que a maioria destas perturbações têm opções terapêuticas limitadas ou são pouco responsivas às terapêuticas existentes, daí a necessidade premente e inegável de investigar o papel de outras moléculas no tratamento das mesmas¹⁹.

3.1. Perturbação Depressiva Major (PDM)

3.1.1. Caracterização clínica

A Perturbação Depressiva Major (PDM) constitui um dos problemas de saúde mais prevalentes, sendo que 3.8% da população, ou seja, aproximadamente 280 milhões de pessoas no mundo apresentam sintomas depressivos²⁶. Caracteriza-se por apatia, perda de energia e interesse, por uma menor capacidade de experiência de diferentes tipos de afeto positivo, dificuldades na atenção e concentração, isolamento social e diminuição do prazer, alterações no padrão de sono e motivação, durante um determinado período de tempo. É um quadro clínico muito incidente com sérias consequências intrapessoais, interpessoais e socioeconómicas. As intervenções terapêuticas recomendadas, incluem antidepressivos e psicoterapia, em que apenas 30-45% dos doentes conseguem obter a remissão completa dos sintomas após tratamento antidepressivo de primeira linha²⁷.

3.1.2. Fisiopatologia

A etiologia da PDM é multideterminada. Vários fatores genéticos, neurológicos, hormonais, imunológicos e endócrinos que interagem com vulnerabilidades ambientais e individuais, contribuem para o desenvolvimento da PDM. Estes mesmos fatores podem, por sua vez, serem afetados pelo humor depressivo num processo bidirecional. Este quadro clínico mostra-se relacionado, segundo estudos realizados em pacientes e modelos animais, a processos neuro-inflamatórios e oxidativos. De facto, a neuro-inflamação tem vindo a ser associada a anomalias estruturais e/ou funcionais no cérebro, podendo estar, assim, interligada com a resistência ao tratamento antidepressivo observado nalguns doentes (20-30%). Quando comparados a controlos saudáveis, os

doentes deprimidos apresentam marcadores inflamatórios (IL-6, TNF- α e PCR), e enzimas antioxidantes aumentados, bem como produtos de dano oxidativo²⁸. O mecanismo pelo qual o stress oxidativo pode estar relacionado com os sintomas depressivos ainda não está totalmente elucidado, no entanto a investigação tem revelado que o cérebro é particularmente vulnerável ao dano oxidativo. Isto poderá dever-se à utilização de elevada de oxigénio e a uma subsequente produção de radicais livres, e a defesas antioxidantes limitadas, aumentando o risco de dano celular oxidativo e necrose²⁸. Por outro lado, alterações da via glutamatérgica constituem também um fator importante com implicações deste quadro clínico²⁹.

A associação entre marcadores inflamatórios, stress oxidativo e resposta ao tratamento antidepressivo na PDM revela-se ainda incerta. Apesar dos avanços científicos durante as últimas décadas, os mecanismos neurobiológicos da depressão e como se relacionam com a resposta ao tratamento com antidepressivos ainda não são totalmente compreendidos.

3.1.3 O papel da N-acetilcisteína: evidência empírica

A N-acetilcisteína apresenta múltiplos mecanismos de ação, com efeitos abrangentes na função cerebral. Tem um perfil favorável de efeitos colaterais, o que pode resultar numa melhor tolerabilidade e adesão ao tratamento em comparação aos antidepressivos convencionais. A PDM está marcadamente associada ao incremento dos níveis de stress oxidativo, da resposta inflamatória, bem como à desregulação da transmissão de dopamina e glutamato, todos atenuados por meio da administração de NAC^{30,31}. Os efeitos antidepressivos benéficos da NAC passam pelo alívio do stress oxidativo e aumento dos níveis da glutathione, a par das propriedades anti-inflamatórias e incremento dos níveis de glutamato, mecanismos particularmente importantes nas situações refratárias ao tratamento *standard*³². De facto, alguns estudos clínicos têm pretendido demonstrar o papel adjuvante da NAC na redução da gravidade dos sintomas depressivos em doentes com PDM. Berk et al. (2014)³³ realizaram um ensaio randomizado alargado, controlado, com placebo, da NAC como tratamento adjuvante no tratamento da PDM, com um curso agudo. Os dados obtidos mostraram uma modesta, mas significativa melhoria nos valores dos sintomas depressivos (medidos pela Montgomery-Asberg Depression Rating Scale: MADRS) após as 4 semanas de follow-

up, em comparação com o placebo com possíveis efeitos mais robustos nos doentes com sintomatologia mais severa. Apesar das potencialidades continua por clarificar o possível efeito benéfico de NAC após descontinuação do tratamento necessitando estes dados de maior suporte empírico (**Tabela I**). Um estudo de revisão sistemática e meta-análise levado a cabo por *Fernandes et al. (2016)*³⁴ forneceu uma revisão geral sobre a utilidade potencial da NAC na sintomatologia depressiva, em que a maioria dos estudos citados (dirigidos quer à depressão unipolar e bipolar) sustentam a administração de NAC como um adjuvante benéfico nas perturbações afetivas. Os resultados meta-analíticos demonstram uma melhoria dos sintomas depressivos (avaliados através de diferentes escalas), seguindo o tratamento com NAC por um período de 12-24 semanas, em comparação com o grupo placebo. O nível de funcionalidade global melhorou também com a administração de NAC, com doentes a reportarem menos efeitos adversos colaterais. Os autores concluíram que o uso de N-acetilcisteína melhora os sintomas depressivos e a funcionalidade, assim como é bem aceite e tolerado (**Tabela I**). Num outro estudo semelhante, *Porcu et al. (2018)*³⁵ demonstraram que os doentes que receberam NAC (1800 mg/dia de NAC durante 12 semanas) versus placebo, evidenciaram uma redução estatisticamente significativa nos sintomas depressivos e de ansiedade, mas apenas para aqueles com níveis de hs-PCR >3mg/L. Os participantes com níveis basais de PCR-as > 3 mg/L a quem foi administrado NAC apresentaram ainda uma diminuição significativa nos níveis de ácido úrico na semana 12 em comparação com os participantes com níveis basais de PCR ≤ 3 mg/L. Adicionalmente, o grupo experimental mostrou uma redução significativamente maior nos níveis de hs-PCR do que o grupo placebo desde o início até a semana 12. Ao contrário do que ocorreu com os participantes que receberam placebo, os participantes que receberam NAC não demonstraram alterações ponderais significativas no decorrer das 12 semanas (**Tabela I**).

Uma das limitações presente nos estudos mencionados prende-se com o facto dos efeitos terapêuticos da NAC não serem totalmente capturados por estudos que recorrem a medidas de autorrelato e de classificação padronizadas. Desta forma, *Russell et col. (2023)*³⁶ recorreu a métodos de pesquisa mistos (combinação de procedimentos quantitativos e qualitativos) com o objetivo de testarem os efeitos terapêuticos da NAC. Os resultados obtidos são corroborados por outros estudos³³ indicando melhorias nos

sintomas depressivos ao fim de 12 semanas de administração de NAC, em comparação com o grupo placebo, seguido de um período de follow-up de 4 semanas. Foram reportadas pelos participantes melhorias no afeto disfórico, funcionamento global e otimismo. O grupo placebo, findo as 4 semanas, reportou níveis de energia e motivação mais baixos, em relação ao grupo NAC.

3.2. Perturbação Afetiva Bipolar (PAP)

3.2.1 Caracterização clínica

A Perturbação Afetiva Bipolar (PAB) é uma doença recorrente, crónica e grave que se caracteriza por episódios cíclicos de mania, hipomania e depressão³⁷, instabilidade no humor, comprometimento funcional significativo³⁸, assim como baixa qualidade de vida, e taxas de suicídio superiores à população em geral e à maioria das restantes perturbações de saúde mental³⁹.

No que diz respeito à terapêutica utilizada na PAB, a resposta de primeira linha continua a ser maioritariamente a psicofarmacológica, que se tem revelado insatisfatória na medida em que a maioria dos doentes reporta sintomas residuais, havendo apenas uma pequena percentagem de pacientes com períodos de completa recuperação clínica e funcional^{40,41}. Em tratamentos prolongados e complexos, como acontece na PAB, a má-adesão à terapia e decisões terapêuticas constituem uma das maiores dificuldades a ultrapassar^{42,43}. O elevado custo económico decorrente da elevada utilização de serviços (por descompensação) e da necessidade de internamentos ao longo do curso crónico da perturbação⁴⁴, reforça a urgência em encontrar alternativas economicamente sustentáveis, e que melhorem a qualidade de vida dos doentes bipolares.

3.2.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da perturbação bipolar tem sido estudada nos últimos anos, tendo sido propostas algumas hipóteses para a sua compreensão, no entanto existem ainda incertezas quanto aos mecanismos subjacentes ao aparecimento e desenvolvimento deste quadro clínico⁴⁵. Supõe-se que não existe somente uma causa que possa estar associada à etiologia da doença bipolar, mas sim um conjunto de fatores inter-

relacionados, entre eles causas genéticas, alterações morfológicas do cérebro, o stress oxidativo, neuroinflamação, e desregulação da neurotransmissão^{46,47}. Relativamente ao stress oxidativo, acredita-se que muito provavelmente compromete o funcionamento normal do cérebro na doença bipolar, ativando processos como a apoptose e a neurodegeneração⁴⁸. De facto, estudos mostraram uma associação dos níveis aumentados de biomarcadores oxidativos, capazes de fornecer informação acerca do nível de extensão do dano oxidativo, com a bipolaridade. Um estudo realizado por *Brown et al. (2014)*⁴⁹, observou um aumento dos níveis de óxido nítrico, uma elevada peroxidação lipídica e ainda danos no DNA e RNA em pacientes bipolares, provando assim a presença e evidência de stress oxidativo na fisiopatologia desta doença psiquiátrica. Os resultados do estudo de *Jiménez-Fernández et al. (2021)*⁴⁸ comprovaram também esta hipótese, ao observarem um aumento de produtos resultantes da peroxidação lipídica e nitritos em pacientes bipolares, tendo relatado ainda uma diminuição significativa da glutatona. A patologia bipolar encontra-se também associada a uma desregulação do sistema imunitário, devido à ativação das vias inflamatórias. Especificamente, ambos os episódios maníacos e depressivos são acompanhados pela ativação das vias de neuroinflamação, como indicado pelo perfil positivo de proteínas da fase aguda assim como pelo aumento dos níveis de citocinas pro-inflamatórias. As expressões das citocinas oscila de acordo com a fase da perturbação (fase depressiva, maníaca e eutímica), pelo que estão implicadas diretamente na fisiopatologia da PAB e devem ser consideradas como potenciais alvos terapêuticos⁴⁵.

3.2.3 O papel da N-acetilcisteína: evidência empírica

O tratamento farmacológico é complexo, pois trata-se de uma doença que oscila entre vários estadios, depressivos e/ou maníacos, e baseia-se maioritariamente em estabilizadores de humor e antipsicóticos de 2ª geração⁴⁵. Há uma percentagem de doentes que não responde ao tratamento farmacológico, assim como à psicoterapia associada, pelo que surgiu a necessidade de novas opções terapêuticas. Entre elas, tem-se vindo a estudar os efeitos de NAC enquanto tratamento complementar, devido à sua capacidade antioxidante e anti-inflamatória. De facto, a NAC consegue reduzir o stress oxidativo, ao diminuir a produção de ROS e repor os níveis de glutatona; diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias e é capaz de modular a neurotransmissão do

glutamato, que também tem influência no processamento cognitivo e estados de humor^{45,50}. Considerando o papel fundamental da inflamação na fisiopatologia da bipolaridade e do sistema imunitário a NAC representa um novo e atraente alvo terapêutico⁴⁵.

Com efeito, foram realizados alguns estudos onde avaliaram a eficácia do tratamento da NAC na perturbação bipolar. O primeiro estudo significativo realizado por *Berk et al.*, em 2008⁵⁸, demonstrou eficácia do tratamento complementar com NAC na doença bipolar. A administração de 2000 mg/dia de NAC em conjunto com os fármacos habituais, por um período de 24 semanas de intervenção seguidas de um período de acompanhamento e observação (4 semanas), mostrou reduzir os sintomas depressivos medidos pela escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS)⁵⁰ e evidenciou melhorias significativas nas pontuações obtidas na Escala da Avaliação da Perturbação Bipolar (BDRS). Este estudo foi ainda acompanhado de uma avaliação secundária que revelou também uma redução nos sintomas maníacos nos doentes sujeitos a tratamento com NAC. De facto, 6 de 7 destes doentes conseguiram remissão total dos sintomas depressivos e maníacos¹⁸. Adicionalmente, *Ellegaard et al. (2019)*⁵⁰ realizou um ensaio clínico cujo objetivo era avaliar a eficácia de 3000 mg/dia de NAC durante 24 semanas (20 semanas de tratamento + 4 semanas de observação), enquanto tratamento adjuntivo, na redução dos sintomas depressivos em pacientes bipolares. Não foram evidenciados resultados clinicamente significativos quer na Escala da Mania de Young (YMRS), quer na escala de MADRS⁵⁰ (Figura 3).

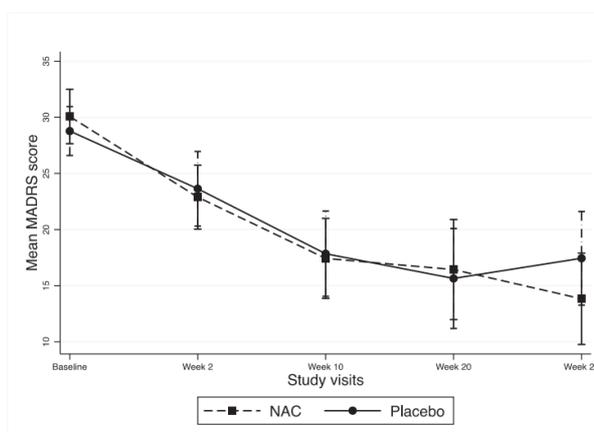


Figura 3. Ilustração dos resultados do estudo de P.K. Ellegaard et al. relativamente à escala de MADRS⁵⁰

Um outro estudo conduzido por Berk et al. (2012)⁵¹, visou investigar, mais uma vez, a eficácia de NAC, enquanto adjuntivo à terapêutica usual, no tratamento de manutenção da bipolaridade, numa dosagem de 2000 mg/dia administrada a todos os participantes durante 8 semanas, num modelo de estudo *open-label*. De seguida, estes participantes selecionados foram randomizados distribuídos por grupos controlo (placebo) e experimental (com NAC), dando continuação ao tratamento com a molécula por mais 24 semanas, cumprindo os procedimentos do estudo duplo cego. A eficácia foi medida através da análise do tempo de intervenção para um episódio de humor, bem como da observação de alterações nos sintomas de humor, no funcionamento e qualidade de vida. Evidenciou-se uma diminuição muito significativa dos sintomas decorridas 8 semanas de tratamento (**Figura 4**). Na fase de manutenção, contudo, não foram encontradas diferenças entre os dois grupos em nenhuma das medidas sintomáticas, de funcionalidade e de qualidade de vida. Os autores concluíram que o tratamento com NAC se mostrou eficaz no atraso significativo do início dos episódios depressivos nos doentes com bipolaridade, no entanto não foram observadas diferenças evidentes nos sintomas nos diferentes grupos no final da intervenção (**Figura 4**)^{51,18}. Isto revela a necessidade de se realizarem mais estudos em prol deste fundamento e hipótese levantada por Berk et al., deixando em aberto a questão da eficácia de NAC no tratamento de manutenção da perturbação bipolar⁵¹.

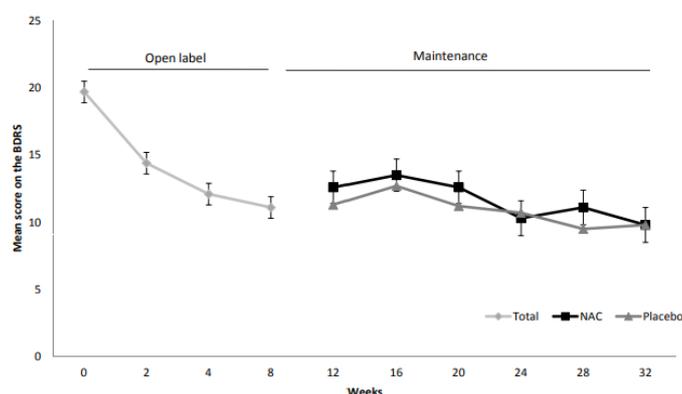


Figura 4. Ilustração da média estimada da escala de BDRS no grupo NAC e grupo placebo durante as fases de open-label e manutenção do estudo de Berk et al.⁵¹

Nesse sentido, Berk et al. (2019)⁵² realizou um novo estudo, durante 16 semanas seguidas de 4 semanas de follow-up, onde investigou a eficácia de NAC na doença bipolar, polo

depressivo, através do recurso a dois tipos de tratamento diferentes: administração de 2000 mg/dia de NAC reveladora de potencial antidepressivo e ainda efeito na biogénese mitocondrial; administração de 2000 mg/dia de NAC em conjunto com uma combinação nutracêutica de 16 compostos que mostram eficácia no aumento da biogénese mitocondrial. Este estudo não demonstrou resultados clínicos significativos nos sintomas depressivos, no funcionamento e qualidade de vida em ambos os grupos, após as 16 semanas. No entanto, o grupo com tratamento nutracêutico apresentou melhorias, após as 4 semanas de follow-up clinicamente relevantes. As conclusões neste estudo remetem para a hipótese da combinação nutracêutica com NAC ter, eventualmente, um efeito terapêutico mais demorado, ou então apresentar efeito benéfico somente após a descontinuação do tratamento^{52,18}. Isto remete para uma investigação e exploração mais aprofundada do eventual tratamento de NAC e o seu possível efeito adjuntivo na bipolaridade⁵². Foi ainda conduzido um estudo *open-label* em adolescentes com espectro de perturbação bipolar, num período de 12 semanas e com a administração de uma dosagem inicial de 900 mg/dia de NAC durante a primeira semana, seguida de um aumento da concentração para 1800mg, se os participantes tivessem idades entre os 5 e os 12 anos, ou 2700 mg em participantes entre os 13 e 17 anos. *Wozniak et al. (2022)*⁵³ constataram, neste ensaio clínico, melhorias significativas nos sintomas maníacos e depressivos, para além da boa tolerabilidade da molécula experienciada pelos doentes adolescentes Estes resultados são consistentes com as evidências em populações adultas e mostram-se assim encorajadores, suportando a investigação futura desta molécula em doentes jovens através da realização de estudos clínicos mais abrangentes e completos. A **Tabela 2** (anexo) sumariza os estudos existentes nesta área, nesta condição clínica. Em síntese, os estudos clínicos acerca do potencial de NAC no tratamento da perturbação afetiva bipolar reportaram na globalidade resultados inconscientes. Apesar disso, a NAC parece mostrar-se promissora enquanto terapia complementar, adicional aos fármacos usuais, no tratamento da depressão na perturbação afetiva bipolar. Revela-se ainda assim necessário o aprofundamento e a realização de mais estudos e ensaios clínicos, por forma a obter-se informação mais detalhada e completa acerca dos possíveis efeitos desta molécula⁴⁸.

3.3. Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC)

3.3.1 Caracterização clínica

A Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC) é uma perturbação psiquiátrica composta, fundamentalmente, pela intrusão de forma incoercível e repetitiva de pensamentos intrusivos (i.e. obsessões), e de comportamentos que se impõem à vontade do sujeito, muitas vezes realizados de forma ritualizada (i.e. compulsões). A POC afeta cerca de 2% a 2.5% da população ao longo da vida, atingindo tanto homens como mulheres, sendo que em casos de maior severidade causa elevado sofrimento e comprometimento psicossocial⁵⁴.

3.3.2 Fisiopatologia

A etiopatogenia da POC não se encontra, ainda hoje, totalmente esclarecida, pelo que a mesma resulta de uma complexa interação entre fatores neurobiológicos, genéticos e influências ambientais e psicoemocionais⁵⁵. Em termos genéticos a POC parece ter uma influência poligénica, com risco superior em familiares de primeiro grau e familiares de sujeitos com POC diagnosticada na infância. Em termos neurobiológicos na POC existe uma hiperativação da via orbitofrontal-subcortical com hiperexcitação do sistema glutamatérgico⁵⁶. Em pacientes com esta patologia foram encontrados no fluido espinhal cerebral e em algumas regiões do cérebro, incluindo no córtex orbitofrontal, níveis elevados de glutamato. Para além disso, alterações dos sistemas antioxidantes e deteção da ocorrência de peroxidação lipídica foram também observadas em pacientes com POC, interligando o stress oxidativo e a fisiopatologia desta doença. A existência de anormalidades na atividade do glutamato desempenha um papel importante no fraco processamento cognitivo e pensamentos de dúvida na POC. No entanto, apesar da disfunção glutamatérgica ter sido claramente demonstrada, o significado funcional exato desta disfunção é ainda controverso⁵⁷. Por outro lado, a descoberta de que sintomas obsessivos-compulsivos respondem a fármacos que alteram a função 5-HT sugere uma potencial alteração nestes mecanismos na POC, pelo que o desenvolvimento desta perturbação pode estar também relacionado com uma disfunção serotoninérgica.

3.3.3. O papel da N-acetilcisteína: evidência empírica

Nos últimos 8 anos surgiram uma série de estudos dedicados à análise e investigação do efeito da NAC neste quadro clínico devido à sua capacidade de redução do stress oxidativo e de inibição da libertação sináptica de glutamato através da troca glial de

cisteína-glutamato³³. *Oliver et al. (2015)*⁵⁷ realizaram uma revisão sistemática da N-acetilcisteína e do seu impacto no tratamento da POC e outras perturbações associadas (e.g., Escoriação) em que os autores apresentaram uma revisão dos ensaios clínicos (n=4) e relatos de casos clínicos (n=5) com uma revisão detalhada da metodologia usada (**Tabela 3**). Os resultados encontrados mostraram-se encorajadores, mostrando uma redução da severidade dos sintomas obsessivo-compulsivos e efeitos adversos mínimos, após tratamento com NAC (2.400-3.000 mg/dia duração de 12 semanas).

Noutro estudo de revisão sistemática, *Smith et al. (2016)*³⁴ analisaram a eficácia da NAC nas perturbações do espectro obsessivo-compulsivo (e.g. POC, tricotilomania e onicofagia), em populações de adultos e crianças, tendo identificado quatro estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo (**Tabela 3**). Os resultados obtidos são inconclusivos apesar do uso da NAC poder ser benéfico no tratamento da perturbação de ansiedade em análise num formato individual, corroborado pelo facto do perfil de efeitos colaterais ser mínimo. Os autores apontam para a necessidade da implementação de ensaios clínicos randomizados mais robustos, com amostras maiores para determinar a eficácia clínica da referida molécula. Por sua vez, *Minarini et al. (2016)*³⁴ analisaram 9 ensaios clínicos conjuntamente com 11 relatórios clínicos em que os resultados obtidos permaneceram preliminares, com destaque para a utilidade da NAC na Escoriação (**Tabela 3**). Num outro estudo clínico controlado com doentes adultos resistentes ao tratamento, *Costa et al. (2017)*³⁴ revelaram a inexistência de diferenças entre o grupo NAC (3.000 mg/dia durante 16 semanas) e o grupo placebo nos sintomas obsessivo-compulsivos (outcome primário). O grupo NAC apresentou diferenças nos outcomes secundários (e.g. sintomas de ansiedade) em comparação com o placebo.

3.4 Esquizofrenia

3.4.1 Caracterização clínica

A esquizofrenia é uma doença mental que afeta aproximadamente 24 milhões de pessoas no mundo. Esta doença psiquiátrica caracteriza-se por sintomas positivos (i.e., delírios e alucinações), sintomas negativos e disfunção cognitiva. Constitui um quadro clínico grave, debilitante e crónico, com resultados terapêuticos heterogêneos e elevados níveis de sofrimento e disfunção. Fármacos antipsicóticos permanecem a primeira linha de tratamento na esquizofrenia, no entanto estes apresentam limitações no que toca à sua efetividade na melhoria dos sintomas negativos e na cognição⁵⁸.

3.4.2 Fisiopatologia

Os mecanismos subjacentes à sua patofisiologia permanecem pouco conhecidos⁵⁸. A sua patogénese foi e continua a ser alvo de grande estudo, tendo vindo a ser propostos mecanismos que possam explicar a etiopatogenia. A hipótese dopaminérgica representa uma das primeiras teorias etiológicas, e permanece até aos dias atuais como uma das que apresenta evidências mais consistentes⁵⁹. Um dos possíveis processos neurofisiológicos envolvidos na esquizofrenia inclui a desregulação de outra via de neurotransmissor, a via glutamatérgica, cujo desequilíbrio se deve à alteração dos níveis de glutamato e à disfunção da atividade dos recetores NMDA^{13,19}. O glutamato tem um papel importante na migração neuronal, no desenvolvimento de neurites, na sinaptogénese e na poda neuronal por apoptose⁶⁰. Paralelamente, estudos têm mostrado que o stress oxidativo pode também contribuir para a patogénese desta perturbação¹⁹. O aumento dos radicais livres no cérebro poderá levar a danos celulares, que comprometem o normal funcionamento cognitivo, pelo que a regulação do estado redox supõe-se crucial na atenuação dos sintomas e sinais neurológicos desta perturbação psiquiátrica. Alguns estudos revelaram uma diminuição dos níveis de GSH cerebrais e um défice do sistema de defesa antioxidante na esquizofrenia⁶⁰, sugerindo que a capacidade antioxidante nesta patologia se encontra comprometida, remetendo para a provável desregulação redox. A par do stress oxidativo tem-se observado uma neuroinflamação, também associada à etiologia da esquizofrenia. Estes dois processos, oxidativo e inflamatório, estão inter-relacionados, uma vez que mediadores inflamatórios são ativados pelas ROS e as células do sistema imunitário induzem a secreção destas espécies de radicais livres^{60,62}. A compreensão fisiopatológica da esquizofrenia avançou bastante no último século, evoluindo de teorias etiológicas unicasais para modelos mais complexos que consideram a interação de inúmeros fatores genéticos e ambientais. Todas estas hipóteses apesar de parcialmente assentes em evidência, continuam a mostrar-se insuficientes e inconclusivas na explicação da esquizofrenia. São necessários mais estudos focados na integração e interação de todos os aspetos fisiológicos da doença, por forma a descobrir tratamentos mais eficazes que atuem e melhorem os três principais domínios dos sintomas. A NAC apresenta uma possível via terapêutica a explorar.

3.4.3 O papel da N-acetilcisteína: evidência empírica

A NAC tem gerado grande curiosidade na comunidade científica pelas suas propriedades antioxidante, anti-inflamatória e moduladora da neurotransmissão do glutamato e dopamina. Em primeiro lugar a NAC consegue repor os níveis de GSH, que se encontram diminuídos, e regular a sua síntese no cérebro. A concentração reduzida de GSH, para além de estar associado ao stress oxidativo, interfere também com o sistema glutamatérgico. Os recetores de glutamato pós-sinápticos, NMDA, são sensíveis às reações redox, sendo inibidos pelo aumento do stress oxidativo. A GSH, ao mitigar o stress oxidativo produzido pelos ROS, ajuda a regular o estado redox, aumentando a atividade dos recetores NMDA. Assim, a NAC ao ser um precursor deste antioxidante tem a capacidade de reverter a hipo-função dos recetores NMDA evidente na esquizofrenia. Para além disso, ao fornecer cistina às células contribui para a libertação de glutamato na fenda sináptica, ajudando também na regulação deste neurotransmissor, importante no processamento cognitivo normal. Por último, as propriedades anti-inflamatórias de NAC podem prevenir a produção de citocinas, regulando o stress oxidativo subjacente. De maneira a comprovar-se estes efeitos benéficos que NAC poderá ter na esquizofrenia têm sido conduzidos vários estudos e ensaios clínicos. *Berk e cols. (2008)*⁵⁸ e *Sepehrmanesh et al. (2018)*⁶³ mostraram que NAC, enquanto terapêutica adjuntiva, melhora os sintomas negativos característicos desta doença. O estudo de *Berk e cols. (2008)*⁵⁸, não mostrou resultados significativos da ação de 2000 mg de NAC por dia nos sintomas positivos e cognitivos. Por outro lado, *Sepehrmanesh et al. (2018)*⁶³ concluiu que administração de 600 mg de NAC duas vezes por dia, durante 12 semanas, provoca algumas melhorias, não só nos sintomas positivos, como também nas funções cognitivas, como por exemplo na atenção, memória e velocidade de processamento. Num estudo conduzido em doentes com esquizofrenia há pelo menos 2 anos, *Farokhnia e cols. (2019)*⁶² concluíram que o tratamento oral com NAC adjuvante à medicação antipsicótica resultou numa redução dos sintomas negativos, mas não dos sintomas positivos. Um estudo realizado por *Yang et al. (2022)*⁶⁴, demonstrou que o tratamento com NAC, numa dosagem de 1200 mg duas vezes por dia, por um período de 8 semanas poderá ser suficiente para induzir alterações significativas nos níveis de glutamato e GSH. Os resultados obtidos, neste ensaio, parecem suportar os mecanismos de ação da NAC relacionados com o reforço do sistema de defesa antioxidante do organismo, e subsequente melhoria do estado oxidativo, e a redução da excitotoxicidade associada à

sinalização excessiva de glutamato. Os autores sublinharam contudo a possibilidade de o período de tratamento deste estudo ter sido insuficiente para a induzir alterações clínicas e cognitivas detetáveis, uma vez que não foram observadas melhorias na cognição e nos sintomas negativos⁶². Por sua vez, *Rapado-Castro e I. (2015)*⁶⁵ mostraram que esta a NAC parece eficaz enquanto tratamento complementar nos doentes com esquizofrenia crónica, ao reportarem uma redução dos sintomas positivos em doentes com maior duração da perturbação ao contrário do sucedido com doentes com um histórico mais recente^{65,66}. Em função destes dados foi colocada a hipótese de a duração e estadio da doença moderarem o efeito de NAC nos sintomas e no funcionamento desta patologia⁶⁵. Serão necessários mais estudos que comprovem a veracidade desta hipótese. Um outro estudo por *Breier et al. (2018)*⁶⁶ focou-se no possível efeito da NAC em doentes com perturbações do espectro da esquizofrenia em fase inicial, com resultados a apontarem para uma melhoria dos sintomas negativos nestes casos. Estes resultados reforçam os potenciais benefícios terapêuticos da NAC na esquizofrenia não só em fases mais tardias da doença, mas também nas suas fases iniciais. Os estudos existentes encontram-se sumarizados na **Tabela 4**.

3.5. Doença de Alzheimer

3.5.1 Caracterização clínica

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa marcada pela perda progressiva do funcionamento cognitivo⁶⁷. Afeta maioritariamente a população idosa e leva a um comprometimento das atividades diárias pelo declínio cognitivo significativo, incluindo alterações do comportamento, discurso e perceção viso-espacial¹. Alzheimer é uma patologia complexa, multidirecional e está associada a fatores de risco, como a genética, epigenética e hábitos alimentares e estilo de vida. Caracteriza-se pela existência de placas amiloides extracelulares, emaranhados neurofibrilares intracelulares e morte de células nervosas⁶⁸. Os tecidos cerebrais de doentes com doença de Alzheimer revelam depósitos anormais da proteína amiloide- β (A β), que compõem as placas amiloides, e concentrações elevadas da proteína Tau hiperfosforilada que origina os emaranhados neurofibrilares⁶⁹.

3.5.2 Fisiopatologia

Os processos subjacentes à fisiopatologia da doença de Alzheimer são ainda incertos, no entanto sabe-se que envolvem uma série de fatores, entre os quais o stress oxidativo.

Com efeito, foram observadas elevadas concentrações de marcadores de peroxidação lipídica em indivíduos com esta doença neurodegenerativa⁷⁰, revelando a presença de dano oxidativo. Os elevados níveis de oxidação de proteínas, lípidos, DNA e RNA, assim como disfunções nos neurónios e morte celular, são efeitos induzidos pelo stress oxidativo¹. Para além disso, estudos indicam que as placas amiloides, a disfunção mitocondrial, desregulação da concentração de metais pesados e processos inflamatórios podem contribuir para a geração de ROS⁷⁰.

A fisiopatologia da doença de Alzheimer está associada à hipótese da cascata amiloide, que indica que a acumulação da proteína A β desregula a função sináptica e neuronal, criando as condições intracelulares para formação de emaranhados neurofibrilares, levando à perda de neurónios e comprometimento da função dos neurotransmissores⁶⁷. A perda de neurónios colinérgicos, e a consequente perda de sinalização, poderá contribuir para a diminuição da concentração do neurotransmissor acetilcolina observada no cérebro de doentes com Alzheimer¹, originando perda de memória a curto-prazo⁶⁸. Estudos indicam que os défices de memória no hipocampo resultam dos efeitos inibitórios de A β nos mecanismos de plasticidade no hipocampo. Estes défices podem ser um resultado da 1) inibição da recaptação do glutamato; 2) inibição do recetor NMDA dependente da potenciação hipocampal de longa duração; 3) diminuição da expressão celular do recetor NMDA; 4) inibição de potenciação hipocampal de longa duração; 5) diminuição da plasticidade sináptica neuronal; 6) perda de sinapses no hipocampo; entre outros. A β também promove a produção de ROS nos neurónios, o que pode afetar a plasticidade sináptica no hipocampo. Adicionalmente, A β afeta a função colinérgica ao diminuir a atividade da acetiltransferase da colina e estimular a degeneração/perda de neurónios colinérgicos. Estudos mostraram que défices na memória sob condições de stress oxidativo pode ser prevenido por agentes antioxidantes. Além disso, o tratamento com antioxidantes preveniu a geração de ROS induzida por A β ⁷¹.

3.5.3 O papel da N-acetilcisteína: evidência empírica

A terapêutica atual tem tido sucesso limitado, e dada a complexidade da doença de Alzheimer, o tratamento permanece desafiante⁶⁸. O papel devastador e impactante do stress oxidativo na patogênese da doença de Alzheimer tem estimulado o interesse em novas abordagens terapêuticas capazes de mitigar o dano oxidativo tem crescido exponencialmente. Assim, a NAC, pelas suas características antioxidantes e anti-inflamatórias, tem sido testada como uma possível alternativa terapêutica no tratamento do Alzheimer. Sendo um composto tiol antioxidante contribui para a síntese de GSH, com capacidade de eliminar radicais livres. Ao conseguir atravessar a barreira hematoencefálica é capaz de proteger o cérebro da redução de GSH. Estudos têm mostrado que o aumento do nível de GSH intracelular pode provocar efeitos promissores na proteção contra a progressão da doença, e constituir uma abordagem terapêutica útil para as disfunções na plasticidade e memória associadas a doenças subjacentes ao envelhecimento, como é o caso do Alzheimer.

Um estudo conduzido em ratinhos revelou que a administração intracerebroventriculares de A β após pré-tratamento resultou em melhorias na aprendizagem e memória. Adicionalmente, a NAC aumentou os níveis de GSH e gerou proteção através da neutralização da peroxidação proteica e lipídica induzida por A β ¹. Outro estudo clínico realizado por *Chakraborty et al. (2020)*⁷² demonstrou o efeito benéfico de NAC em doentes com Alzheimer, através da observação da melhoria do funcionamento cognitivo após 3 e 6 meses de tratamento. Alguns estudos, como é o caso do estudo de *Parachikova et al. (2010)*⁶⁷ têm sublinhado a importância da dieta e ingestão alimentar, pois evidenciaram que a deficiência nutricional mostra-se estar relacionada com a doença de Alzheimer, contribuindo para o seu aparecimento e progressão. Especificamente, *Parachikova et al., (2010)*⁶⁷ conduziu um estudo em modelos animais, onde administrou uma formulação de alimentos medicinais, composta por agentes conhecidos pelas suas capacidades em reduzir a produção de A β e pelas suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. A amostra incluía modelos de ratos transgênicos da doença e não transgênicos, em que em cada modelo existiam três grupos diferentes: grupo com uma dieta de baixa concentração; grupo com uma dieta de elevada concentração; grupo de controlo. A combinação de componentes incluía NAC a uma concentração de 15,26% e após 6 meses de tratamento, os animais foram testados, tendo-se concluído que uma dieta combinada de suplementos alimentares, onde eram conhecidos os efeitos benéficos de cada composto, pode incrementar o funcionamento

cognitivo e diminuir a oligomerização e os níveis de $A\beta$, num modelo de rato transgênico da doença de Alzheimer⁶⁷. A deficiência nutricional, demonstrada em estudo, sugere também a importância de uma intervenção nutricional precoce, incluindo abordagens preventivas prévias ao diagnóstico definitivo. Por sua vez, *Chan et al. (2009)*⁷³ examinou a eficácia de uma formulação vitamínica e nutracêutica (contendo NAC a 600 mg) num estudo *open-label* com duração de 12 meses, em 21 indivíduos num estadio inicial da doença de Alzheimer. Foram observadas alterações clínicas e estatisticamente significativas em vários parâmetros quantificados pela performance dos participantes e pela avaliação do cuidador, tendo-se concluído que a intervenção nutricional tem um efeito positivo na progressão da doença. *Moreira et al. (2007)*⁷⁴ conduziram um estudo clínico que visou testar o efeito da NAC e do ácido lipóico em marcadores oxidativos e apoptóticos observados em fibroblastos da pele de indivíduos com Alzheimer, em comparação com dois grupos controlo: um com indivíduos jovens e outro com indivíduos da mesma idade dos participantes do grupo experimental. O estudo demonstrou que ambas as moléculas diminuíram os níveis de marcadores oxidativos e marcadores de apoptose através da proteção da função mitocondrial. *Shahidi et al. (2017)*⁷¹ conduziram um estudo em modelos de rato com Alzheimer onde investigou o efeito de NAC na aprendizagem, memória e potenciação hipocampal a longo prazo. Os animais foram divididos em vários grupos experimentais: grupo controlo, grupo simulado, grupo $A\beta$ e grupo $A\beta$ +NAC. Os resultados obtidos indicaram que NAC é capaz de atenuar défices associados à administração de $A\beta$, reduzindo a perturbação da memória no teste comportamental executado e reforçando a fraca potenciação hipocampal de longa duração observada após a injeção com $A\beta$. Assim, os potenciais efeitos benéficos da NAC na memória estão relacionados com a recuperação da eficiência da plasticidade sináptica no hipocampo. Num estudo de caso, *McCaddon e Davies (2005)*²², investigou o efeito de NAC num participante masculino com Alzheimer e hiperhomocisteinemia. A administração foi 0,6g/por dia de NAC em conjunto com hidroxocobalamina e ácido folínico, resultou em melhorias clínicas impressionantes. Em síntese, e apesar do carácter promissor dos resultados, os estudos atuais não permitem retirar conclusões definitivas acerca da eficácia de NAC e potenciais mecanismos de ação desta molécula na doença de Alzheimer, bem como dos mecanismos subjacentes da molécula relativamente à sua fisiopatologia. Estudos futuros mais completos e com

maior qualidade são necessários determinar os reais efeitos terapêuticos da NAC na doença de Alzheimer²².

Discussão e reflexão crítica

Nas últimas décadas o interesse sobre a NAC e seus mecanismos de ação e o seu potencial terapêutico tem sofrido um crescimento exponencial, nomeadamente em áreas tão diversas como as perturbações neurodegenerativas e psiquiátricas. O presente trabalho teve como objetivo apresentar uma revisão sintética do composto e da sua aplicação em determinadas perturbações neuropsiquiátricas, assim como as potenciais vantagens, limitações e pistas de investigação futuras.

Os estudos têm demonstrado que as principais potencialidades de NAC se centram nos seus efeitos antioxidantes, com grande impacto na mitigação do stress oxidativo e processos consequentes, e no seu efeito modulatório das vias inflamatórias, glutamatérgicas e dopaminérgicas. Apesar do conhecimento e compreensão dos múltiplos mecanismos ser ainda embrionária, acredita-se que a NAC possua mais efeitos benéficos, para além dos apresentados e discutidos nos estudos clínicos existentes¹⁹. A participação da NAC em diversos processos neurobiológicos legitimou e estimulou o estudo desta molécula numa multiplicidade de doenças cuja patogénese está associada a uma disfunção nestes processos, como é o caso de doenças do foro psiquiátrico e neurodegenerativo. Os resultados obtidos nos ensaios clínicos analisados, apesar de inconsistentes, revelaram o potencial da NAC como uma nova abordagem terapêutica no tratamento das perturbações neuropsiquiátricas, como a perturbação depressiva major, a perturbação afetiva bipolar, a perturbação obsessivo-compulsiva, a esquizofrenia e a doença de Alzheimer¹³. Um dado interessante a destacar e transversal a todas as perturbações analisadas é o facto da NAC ser usada como terapêutica complementar/adjuntiva, o que se prende com a natureza complexa e multideterminada das várias perturbações em estudo.

No que concerne às perturbações de humor, como a PDM o tratamento com NAC melhorou significativamente os sintomas depressivos (avaliados por medidas específicas de autorrelato), com maior proeminência em doentes com sintomatologia depressiva mais severa ou com níveis inflamatórios elevados. Na perturbação afetiva bipolar, por sua vez, os resultados foram globalmente mistos, com estudos a reportarem melhorias quer nos sintomas depressivos, quer nos sintomas maníacos, enquanto outros não reportaram resultados nulos. Nos estudos conduzidos na esquizofrenia, a NAC mostrou na sua maioria resultados positivos, ao conseguir melhorar os sintomas negativos desta

doença, e ainda em alguns estudos reduzir os sintomas positivos e melhorar sintomas cognitivos, como a atenção, memória e velocidade de processamento. No mesmo sentido, os estudos existentes na perturbação obsessivo-compulsiva e perturbações associadas mostraram-se maioritariamente positivos, com reduções na gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos. Por fim, estudos sobre o uso da NAC na doença de Alzheimer, mostraram-se inconclusivos.

Em síntese, e apesar da evidência ser positiva e promissora, são necessários estudos mais alargados e robustos para corroborar a eficácia da NAC na área da doença mental. Os novos ensaios clínicos deverão colmatar as limitações metodológicas observadas anteriormente, incluindo a variabilidade nas dosagens administradas de NAC, a curta duração dos períodos de follow-up, a heterogeneidade dos participantes e a estratificação dos doentes com base no estadiamento/progressão da doença em causa. Estudos desta natureza poderiam responder a questões prementes tais como a dosagem e duração mínimas indicadas para o tratamento com NAC de uma dada perturbação, o tempo até a observação de efeitos terapêuticos e a persistência ou não destes ao longo do tempo, os potenciais preditores e moderadores individuais (género, idade) ou clínicos (estadiamento, severidade dos sintomas) da resposta terapêutica à NAC, a existência de diferenças no perfil de segurança da NAC entre perturbações e a sua potencial interação sinérgica com outros medicamentos. Estudos clínicos poderão explorar a eficácia desta molécula como monoterapia.

Considerações Finais

A N-acetilcisteína revela capacidade de modulação de várias vias neurológicas, incluindo a desregulação do glutamato, o stress oxidativo e a inflamação, mitigando os sintomas de algumas perturbações psiquiátricas e neurodegenerativas. Os dados são promissores apesar de carecem de maior investigação e estudo. A NAC poderá constituir uma nova abordagem coadjuvante e útil no lidar com a pervasividade da doença mental e sofrimento associado.

Bibliografia

1. TARDIOLO, G.; BRAMANTI, P.; MAZZON, E. - Overview on the effects of N-acetylcysteine in neurodegenerative diseases. *Molecules*. ISSN 14203049. 23:12 (2018) 1–20. doi: 10.3390/molecules23123305.
2. ULRICH, K.; URSULA, J. - The role of thiols in antioxidant systems. *Free radical biology & medicine*. 20:140 (2019) 14–27. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.035.
3. BIN, P.; HUANG, R.; ZHOU, X. - Oxidation resistance of the sulfur amino acids: Methionine and cysteine. *BioMed Research International*. ISSN 23146141. (2017) 1–6. doi: 10.1155/2017/9584932.
4. REHMAN, T. *et al.* - Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. *Food Science and Nutrition*. ISSN 20487177. 8:9 (2020) 4696–4707. doi: 10.1002/fsn3.1818.
5. PEDRE, Brandán *et al.* - The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): The emerging role of H₂S and sulfane sulfur species. *Pharmacology and Therapeutics*. ISSN 1879016X. 228 (2021). doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107916.
6. TENÓRIO, M. C. D. S. *et al.* - N-acetylcysteine (Nac): Impacts on human health. *Antioxidants*. ISSN 20763921. 10:6 (2021) 1–34. doi: 10.3390/antiox10060967.
7. POLADIAN, N. *et al.* - Potential Role of Glutathione Antioxidant Pathways in the Pathophysiology and Adjunct Treatment of Psychiatric Disorders. *Clinics and Practice*. ISSN 20397283. 13:4 (2023) 768–779. doi: 10.3390/clinpract13040070.
8. DRUGBANK - **Cysteine: Uses, Interactions, Mechanism of Action** - [Em linha] [Consult. 3 set. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://go.drugbank.com/drugs/DB00151>.
9. DRUGBANK - **Acetylcysteine: Uses, Interactions, Mechanism of Action** - [Em linha] [Consult. 3 set. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://go.drugbank.com/drugs/DB06151>.
10. DRUGBANK - **Glutathione: Uses, Interactions, Mechanism of Action** - [Em linha] [Consult. 3 set. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://go.drugbank.com/drugs/DB00143>.
11. RAGHU, G. *et al.* - The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. *Current Neuropharmacology*. ISSN 1570159X. 19:8 (2021) 1202–1224. doi: 10.2174/1570159x19666201230144109.
12. PFAFF, A. R. *et al.* - Medicinal Thiols: Current Status and New Perspectives. *Mini-*

Reviews in Medicinal Chemistry. ISSN 13895575. 20:6 (2020) 513–529. doi: 10.2174/1389557519666191119144100.

13. SMAGA, I.; FRANKOWSKA, M.; FILIP, M. - N-acetylcysteine as a new prominent approach for treating psychiatric disorders. *British Journal of Pharmacology*. ISSN 14765381. 178:13 (2021) 2569–2594. doi: 10.1111/bph.15456.

14. DEEPMALA *et al.* - Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. ISSN 18737528. 55 (2015) 294–321. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.04.015.

15. VAŠKOVÁ, J. *et al.* - Glutathione-Related Enzymes and Proteins: A Review. *Molecules*. ISSN 14203049. 28:3 (2023) 1–22. doi: 10.3390/molecules28031447.

16. ZALACHORAS, I. *et al.* - Therapeutic potential of glutathione-enhancers in stress-related psychopathologies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. ISSN 18737528. 114 (2020) 134–155. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.03.015.

17. BAVARSAD SHAHRIPOUR, R.; HARRIGAN, M. R.; ALEXANDROV, A. V. - N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: Mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain and Behavior*. ISSN 21623279. 4:2 (2014) 108–122. doi: 10.1002/brb3.208.

18. BRADLOW, R. C. J. *et al.* - **The Potential of N-Acetyl-L-Cysteine (NAC) in the Treatment of Psychiatric Disorders** [Em linha]. [S.l.] : Springer International Publishing, 2022 Disponível em WWW:<URL:https://doi.org/10.1007/s40263-022-00907-3>. ISBN 0123456789.

19. DEAN, O.; GIORLANDO, F.; BERK, M. - N-acetylcysteine in psychiatry: Current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. ISSN 14882434. 36:2 (2011) 78–86. doi: 10.1503/jpn.100057.

20. DAHLMANN, M. *et al.* - Glial Glutamate Transporter-Mediated Plasticity: System xc⁻/xCT/SLC7A11 and EAAT1/2 in Brain Diseases. *Frontiers in Bioscience - Landmark*. ISSN 27686698. 28:3 (2023) 1–12. doi: 10.31083/j.fb12803057.

21. BRIDGES, R. J.; NATALE, N. R.; PATEL, S. A. - System x_c⁻ cystine/glutamate antiporter: An update on molecular pharmacology and roles within the CNS. *British Journal of Pharmacology*. ISSN 00071188. 165:1 (2012) 20–34. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01480.x.

22. DEEPMALA *et al.* - Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. ISSN 18737528. 55 (2015)

- 294–321. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.04.015.
23. ISKUSNYKH, I. Y.; ZAKHAROVA, A. A.; PATHAK, D. - Glutathione in Brain Disorders and Aging. *Molecules*. ISSN 14203049. 27:1 (2022) 1–13. doi: 10.3390/molecules27010324.
24. FISCHER, K. D.; KNACKSTEDT, L. A.; ROSENBERG, P. A. - Glutamate homeostasis and dopamine signaling: Implications for psychostimulant addiction behavior. *Neurochemistry International*. ISSN 18729754. 144 (2021) 1–61. doi: 10.1016/j.neuint.2020.104896.
25. FAGHFOURI, A. H. *et al.* - The effects of N-acetylcysteine on inflammatory and oxidative stress biomarkers: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *European Journal of Pharmacology*. ISSN 18790712. 884 (2020) 1–12. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173368.
26. OMS - **Depressão** - [Em linha] [Consult. 4 set. 2023]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>>.
27. MOHAMED, S. *et al.* - Effect of Antidepressant Switching vs Augmentation on Remission Among Patients With Major Depressive Disorder Unresponsive to Antidepressant Treatment. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. ISSN 15383598. 318:2 (2017) 132–145. doi: 10.1001/jama.2017.8036.
28. LINDQVIST, D. *et al.* - Oxidative Stress, Inflammation and Treatment Response in Major Depression. *Psychoneuroendocrinology*. ISSN 0000000000. 76 (2017) 197–205. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.031.
29. LEONARD, B. E. - The concept of depression as a dysfunction of the immune system. *Current immunology reviews*. 6:3 (2010) 205–212. doi: 10.2174/157339510791823835.
30. BERK, M. *et al.* - The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends in Pharmacological Sciences*. ISSN 01656147. 34:3 (2013) 167–177. doi: 10.1016/j.tips.2013.01.001.
31. MICHEL, T. M. *et al.* - Evidence for oxidative stress in the frontal cortex in patients with recurrent depressive disorder-a postmortem study. *Psychiatry Research*. ISSN 01651781. 151(2007) 145–150. doi: 10.1016/j.psychres.2006.04.013.
32. YANG, C. *et al.* - N-acetylcysteine as add-on to antidepressant medication in therapy refractory major depressive disorder patients with increased inflammatory activity: Study protocol of a double-blind randomized placebo-controlled trial. *BMC*

- Psychiatry*. ISSN 1471244X. 18 (2018) 1–11. doi: 10.1186/s12888-018-1845-1.
33. BERK, M. *et al.* - The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. ISSN 01606689. 75:6 (2014) 628–636. doi: 10.4088/JCP.13m08454.
34. OOI, S. L.; GREEN, R.; PAK, S. C. - N-Acetylcysteine for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of Current Evidence. *BioMed Research International*. ISSN 23146141. (2018). doi: 10.1155/2018/2469486.
35. PORCU, M. *et al.* - Effects of adjunctive N-acetylcysteine on depressive symptoms: Modulation by baseline high-sensitivity C-reactive protein. *Psychiatry Research*. ISSN 18727123. 263(2018) 268–274. doi: 10.1016/j.psychres.2018.02.056.
36. RUSSELL, Samantha E. *et al.* - The Impact of N -acetylcysteine on Major Depression: Qualitative Observation and Mixed Methods Analysis of Participant Change during a 12-week Randomised Controlled Trial. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. ISSN 1738-1088. 21:2 (2023) 320–331. doi: 10.9758/cpn.2023.21.2.320.
37. BALANZÁ-MARTÍNEZ, V. *et al.* - Neurocognition in bipolar disorders-A closer look at comorbidities and medications. *European Journal of Pharmacology*. ISSN 00142999. 626:1 (2010) 87–96. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.10.018.
38. NILSSON, K. K. - Early maladaptive schemas and functional impairment in remitted bipolar disorder patients. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. ISSN 00057916. 43:4 (2012) 1104–1108. doi: 10.1016/j.jbtep.2012.05.005.
39. OWEN, R. *et al.* - A qualitative investigation into the relationships between social factors and suicidal thoughts and acts experienced by people with a bipolar disorder diagnosis. *Journal of Affective Disorders*. ISSN 15732517. 176 (2015) 133–140. doi: 10.1016/j.jad.2015.02.002.
40. BEYNON, S. *et al.* - Psychosocial interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: Systematic review of controlled trials. *British Journal of Psychiatry*. ISSN 00071250. 192:1 (2008) 5–11. doi: 10.1192/bjp.bp.107.037887.
41. SALCEDO, S. *et al.* - Empirically supported psychosocial interventions for bipolar disorder: Current state of the research. *Journal of Affective Disorders*. ISSN 15732517. 201(2016) 203–214. doi: 10.1016/j.jad.2016.05.018.
42. BARROS PELLEGRINELLI, K. DE *et al.* - Efficacy of psychoeducation on symptomatic and functional recovery in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. ISSN 0001690X. 127:2 (2012) 153–158. doi: 10.1111/acps.12007.

43. ROBINSON, L. J.; FERRIER, I. N. - Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: A systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders*. ISSN 13985647. 8:2 (2006) 103–116. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00277.x.
44. WITTCHEN, H. U.; MÜHLIG, S.; PEZAWAS, L. - Natural course and burden of bipolar disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. ISSN 14611457. 6:2 (2003) 145–154. doi: 10.1017/S146114570300333X.
45. PEREIRA, A. C. et al. - Inflammation in Bipolar Disorder (BD): Identification of new therapeutic targets. *Pharmacological Research*. ISSN 10961186. 163 (2021) 1–9. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105325.
46. MADIREDDY, S.; MADIREDDY, S. - Therapeutic Interventions to Mitigate Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress–Induced Damage in Patients with Bipolar Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*. ISSN 14220067. 23:3 (2022) 1–29. doi: 10.3390/ijms23031844.
47. NAALDIJK, Y. M. et al. - Kinins and microglial responses in bipolar disorder: A neuroinflammation hypothesis. *Biological Chemistry*. ISSN 14374315. 397:4 (2016) 283–296. doi: 10.1515/hsz-2015-0257.
48. JIMÉNEZ-FERNÁNDEZ, S. et al. - Oxidative stress parameters and antioxidants in patients with bipolar disorder: Results from a meta-analysis comparing patients, including stratification by polarity and euthymic status, with healthy controls. *Bipolar Disorders*. ISSN 13995618. 23:2 (2021) 117–129. doi: 10.1111/bdi.12980.
49. BROWN, N. C.; ANDREAZZA, A. C.; YOUNG, L. T. - An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry Research*. ISSN 18727123. 218 (2014) 61–68. doi: 10.1016/j.psychres.2014.04.005.
50. ELLEGAARD, P. K. et al. - The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in acute bipolar depression: A randomized placebo-controlled study. *Journal of Affective Disorders*. ISSN 15732517. 245 (2019) 1043–1051. doi: 10.1016/j.jad.2018.10.083.
51. BERK, M. et al. - Maintenance N-acetyl cysteine treatment for bipolar disorder: A double-blind randomized placebo controlled trial. *BMC Medicine*. ISSN 17417015. 10:91 (2012) 1–11. doi: 10.1186/1741-7015-10-91.
52. BERK, M. et al. - A randomised controlled trial of a mitochondrial therapeutic target for bipolar depression: mitochondrial agents, N-acetylcysteine, and placebo. *BMC Medicine*. ISSN 17417015. 17:1 (2019) 1–11. doi: 10.1186/s12916-019-1280-2.
53. WOZNIAK, J. et al. - Findings from a pilot open-label trial of N-acetylcysteine for

- the treatment of pediatric mania and hypomania. *BMC Psychiatry*. ISSN 1471244X. 22:1 (2022) 1–13. doi: 10.1186/s12888-022-03943-x.
54. TORRES, Albina Rodrigues; LIMA, Maria Cristina Pereira - Epidemiologia do transtorno obsessivo-compulsivo: uma revisão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. ISSN 1516-4446. 27:3 (2005) 237–242. doi: 10.1590/S1516-44462005000300015.
55. PRICE, S. A.; WILSON, L. - Obsessive-Compulsive Disorder: Diagnosis and Management. *AFP Journal*. 92:10 (2015) 896–903.
56. PAULS, D. L. et al. - Obsessive-compulsive disorder: An integrative genetic and neurobiological perspective. *Nature Reviews Neuroscience*. ISSN 14710048. 15:6 (2014) 410–424. doi: 10.1038/nrn3746.
57. OLIVER, G. et al. - N-acetyl cysteine in the treatment of obsessive compulsive and related disorders: A systematic review. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. ISSN 20934327. 13:1 (2015) 12–24. doi: 10.9758/cpn.2015.13.1.12.
58. BERK, M. et al. - N-Acetyl Cysteine as a Glutathione Precursor for Schizophrenia-A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Biological Psychiatry*. ISSN 00063223. 64:5 (2008) 361–368. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.03.004.
59. LARUELLE, M. et al. - Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. ISSN 00278424. 93:17 (1996) 9235–9240. doi: 10.1073/pnas.93.17.9235.
60. GOFF, D. C.; COYLE, J. T. - The Emerging Role of Glutamate in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia Donald. *The American journal of psychiatry*. ISSN 0002-1962. 158:9 (2001) 1367–1377. doi: 10.1176/appi.ajp.158.9.1367
61. YAO, J. K.; KESHAVAN, M. S. - Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in Schizophrenia: An integrative view. *Antioxidants and Redox Signaling*. ISSN 15230864. 15:7 (2011) 2011–2035. doi: 10.1089/ars.2010.3603.
62. WILLBORN, R. J.; HALL, C. P.; FULLER, M. A. - Recycling N-acetylcysteine: A review of evidence for adjunctive therapy in schizophrenia. *Mental Health Clinician*. ISSN 21689709. 9:3 (2019) 116–123. doi: 10.9740/mhc.2019.05.116.
63. SEPEHRMANESH, Z. et al. - Therapeutic effect of adjunctive N-acetyl cysteine (NAC) on symptoms of chronic schizophrenia: A double-blind, randomized clinical trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. ISSN 18784216. 82 (2018) 289–296. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.11.001.

64. YANG, Y. S. *et al.* - N-Acetylcysteine effects on glutathione and glutamate in schizophrenia: A preliminary MRS study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. ISSN 18727506. 325 (2022) 1–7. doi: 10.1016/j.pscychresns.2022.111515.
65. RAPADO-CASTRO, M. *et al.* - Towards stage specific treatments: Effects of duration of illness on therapeutic response to adjunctive treatment with N-acetyl cysteine in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. ISSN 18784216. 57 (2015) 69–75. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.10.002.
66. BREIER, A. *et al.* - Effects of 12-month, double-blind N-acetyl cysteine on symptoms, cognition and brain morphology in early phase schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research*. ISSN 15732509. 199 (2018) 395–402. doi: 10.1016/j.schres.2018.03.012.
67. PARACHIKOVA, A. *et al.* - Formulation of a medical food cocktail for Alzheimer's disease: Beneficial effects on cognition and neuropathology in a mouse model of the disease. *PLoS ONE*. ISSN 19326203. 5:11 (2010). doi: 10.1371/journal.pone.0014015.
68. CUMMINGS, J. L.; TONG, G.; BALLARD, C. - Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *Journal of Alzheimer's Disease*. ISSN 18758908. 67:3 (2019) 779–794. doi: 10.3233/JAD-180766.
69. ZHANG, X. X. *et al.* - The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. ISSN 24260266. 8:3 (2021) 313–321. doi: 10.14283/jpad.2021.15.
70. KNIGHT, E. *et al.* - The Role of Dietary Antioxidants and Their Potential Mechanisms in Alzheimer's Disease Treatment. *MDPI Metabolites*. 13:2023) 1–34.
71. SHAHIDI, S. *et al.* - Influence of N-acetyl cysteine on beta-amyloid-induced Alzheimer's disease in a rat model: A behavioral and electrophysiological study. *Brain Research Bulletin*. ISSN 18732747. 131 (2017) 142–149. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.04.001.
72. CHAKRABORTY, Suwarna *et al.* - N-acetyl cysteine ameliorates depression-induced cognitive deficits by restoring the volumes of hippocampal subfields and associated neurochemical changes. *Neurochemistry International*. ISSN 01970186. 132:2020) 104605. doi: 10.1016/j.neuint.2019.104605.
73. CHAN, A. *et al.* - Efficacy of a vitamin/nutriceutical formulation for early-stage Alzheimer's disease: A 1-year, open-label pilot study with an 16-month caregiver extension. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*. ISSN 15333175.

23:6 (2009) 571–585. doi: 10.1177/1533317508325093.

74. MOREIRA, P. I. *et al.* - Lipoic acid and N-acetyl cysteine decrease mitochondrial-related oxidative stress in Alzheimer disease patient fibroblasts. *Journal of Alzheimer's Disease*. ISSN 13872877. 12:2 (2007) 195–206. doi: 10.3233/JAD-2007-12210.

Anexos

Tabela I- Ensaios cegos controlados por placebo da N-acetilcisteína no tratamento das perturbações depressivas

<u>Estudos</u>	<u>Diagnóstico</u>	<u>Duração</u>	<u>Nº participantes (NCA/Placebo)</u>	<u>Dosagem de NCA</u>	<u>Outras Medicações</u>	<u>Outcomes – medidas</u>	<u>Resultados obtidos</u>
Berk et al. (2014) <small>33</small>	PDM (DSM-IV), BPAUD I e II, excluído	12 semanas (com 4 semanas de follow-up)	269 (135/134)	2000 mg/por dia	Tratamento usual (TAU)	MADRS HARS, GAF SOFAS SLICE-LIFE Q-LIS-Q CGI-S LIFE-RIFT	Melhorias significativas na MADRS, CGI-S, SLICE-LIFE e LIFE-RIFT, às 16 semanas em comparação com o placebo
Porcu et al. (2018) <small>35</small>	PDM e BPAD depressão (ICD-10 e DSM-IV)	12 semanas	67 (25/42)	1800 mg/por dia	Tratamento usual (TAU)	HDRS HARS CGI-S YMRS WHOQOL SDS MARS CRP Coolestrol IMC	CRP <4 Melhorias significativas no CGI em comparação com placebo. CRP >3 sem diferenças significativas entre os grupos.
Russell et al. (2023) ³⁶	PDM (moderada a severa) (DSM-IV-TR)	12 semanas	269	2000 mg/por dia	Tratamento usual (TAU)	Entrevistas de avaliação qualitativa	Grupo NCA: melhoria nos sintomas depressivos, afeto e otimismo.

							Grupo placebo: agrava/sintomas depressivos e humor negativo
--	--	--	--	--	--	--	---

Legenda: BPAD, Perturbação Afetiva Bipolar; DSM-IV, Manual Diagnóstico e Estatístico das Perturbações Mentais; CGI-S Impressões Clínicas Globais- Severidade; MADRS, Escala de Avaliação da Depressão Montgomery- Asberg; YMRS Escala de Avaliação da Mania; GAF, Avaliação do Funcionamento Global; SOFAS Escala de Avaliação do Funcionamento Social e Ocupacional; SLICE-LIFE, Avaliação Clínica de Entrevista Longitudinal Simplificada e Avaliação de Acompanhamento em Intervalo Longitudinal; LIFE-RIFT, Instrumento de Avaliação de Acompanhamento de Intervalo Longitudinal do Funcionamento Diminuído; Q-LES-Q, Questionário da Qualidade de Prazer e Satisfação com a Vida; PDM, Perturbação Depressiva Major; HDRS, Escala de Avaliação da Depressão Hamilton; HARS, Escala de Avaliação da Ansiedade Hamilton; WHOQOL, Escala da Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde; SDS, Escala de Incapacidade de Sheehan; MARS, Escala de Avaliação da Adesão à Medicação; BMI Índice de Massa Corporal

Tabela 2. Ensaios cegos controlados por placebo da N-acetilcisteína no tratamento das perturbações Bipolares¹⁸

<u>Estudos</u>	<u>Diagnóstico</u>	<u>Duração</u>	<u>Nº participantes (NCA/Placebo)</u>	<u>Dosagem de NCA</u>	<u>Outras Medicações</u>	<u>Outcomes – medidas</u>	<u>Resultados obtidos</u>
Berk et al. (2008) 58	BD I ou II (DSM-IV)	24 semanas (com 4 semanas de follow-up)	75 (38/37)	2000 mg/por dia	Tratamento usual	MADRS BDRS, YMRS, CGI-I-BP, CGI-I-M, CGI-I-D, CGI-S-BP, CGI-S-M, CGI-S-D, GAF, SOFAS, SLICE/LIFE, LIFE-RIFT, Q-LES-Q	Melhorias significativas na MADRS, BDRS Q-LES-Q, LIFE-RIFT, SLICE/LIFE, GAF, SOFAS em comparação com placebo, ao fim das 24 semanas.

							Não foram observadas melhorias do grupo NA em nenhuma das escalas durante as 4 semanas de follow-up
Ellegard et al. (2019) 50	BD I ou II (DSM-IV)	24 semanas (com 4 semanas de follow-up)	80 (40/40)	3000 mg/por dia	Tratamento usual (TAU)	MADRS MES YMRS WHO-5 GAF-F GAF-S CGI-S	Não foram observadas melhorias significativas na MDRAS. Melhorias estatisticamente significativas na YMRS mas clinicamente insignificativas
Berk et al. (2012) 51	BPAD I, BPAD II, BPAD NOS (DSM-IV)	24 semanas (procedido de 8 semanas com administração de NAC em todos os participantes)	156(79/77)	2000 mg/por dia	Tratamento usual (TAU)	MADRS BDRS YMRS CGI CGI-BP PGI GAF SOFAS SLICE/LIFE Q-LES-Q	Melhoria nos sintomas no grupo NAC durante fase open-label. Na fase de manutenção não se observaram diferenças significativas entre os 2 grupos
Berk et al. (2019) 52	BP I, BP II ou BP-NOS (DSM-IV)	16 semanas (com 4 semanas de	181(61 grupo nutracêutico/59 NAC/61 placebo)	2000 mg/por dia	Tratamento usual (TAU)	YMRS MADRS BDRS HAM-A CGI-I CGI-S	Não se observaram melhorias significativas entre o grupo

		follow-up)				PGI-I SOFAS LIFE-RIFT Q-LES-Q-SF	NAC e o placebo. Melhorias significativas, no grupo nutracêutico, nas escalas MADRS, BDRS, SOFAS e LIFE-RIFT após 20 semanas em relação ao placebo
Wozniak et al. (2022) 53	BP I, BP II, BP-NOS (DSM-5)	12 semanas (estudo open-label)	40	900 – 1800 mg/por dia (5-12 anos) 900 – 2700 mg/por dia (13-17 anos)	Tratamento usual	YMRS HDRS CDRS GAF PQ-LES-Q CGI-I MSC BPRS BRIEF-P WISC-IV SRS	Melhoria significativa nas escalas YMRS, CDRS e HDRS durante as 12 semanas. Não existiram melhorias cognitivas significativas subjacentes ao tratamento com NAC

Legenda: BPAD, Perturbação Afetiva Bipolar; DSM-IV, Manual Diagnóstico e Estatístico das Perturbações Mentais; CGI-BP-M-D, Impressões Clínicas Globais- Melhoria na PAB, mania e depressão; CGI-BP-M-D, Impressões Clínicas Globais- Severidade na PAB, mania e depressão; MADRS, Escala de Avaliação da Depressão Montgomery- Asberg; YMRS Escala de Avaliação da Mania; GAF, Avaliação do Funcionamento Global; SOFAS Escala de Avaliação do Funcionamento Social e Ocupacional; SLICE-LIFE, Avaliação Clínica de Entrevista Longitudinal Simplificada e Avaliação de Acompanhamento em Intervalo Longitudinal; LIFE-RIFT, Instrumento de Avaliação de Acompanhamento de Intervalo Longitudinal do Funcionamento Diminuído; Q-LES-Q, Questionário da Qualidade de Prazer e Satisfação com a Vida; PDM, Perturbação Depressiva Major; HDRS, Escala de Avaliação da Depressão Hamilton; HARS, Escala de Avaliação da Ansiedade Hamilton; WHOQOL, Escala da Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde; SDS, Escala de Incapacidade de Sheehan; MARS, Escala de Avaliação da Adesão à Medicação; BMI Índice de Massa Corporal; CRP-C., Proteína Reativa; PGI, Impressão Global do Paciente

Tabela 3 – Síntese das revisões sistemáticas relacionadas com NCA e as Perturbações do Espectro Obsessivo-Compulsivo

<u>Estudo</u>	<u>Tipo</u>	<u>Crítérios de Inclusão</u>	<u>Nº estudos (tamanho)</u>
Oliver et al. (2015)⁵⁷	RS	Ensaio clínico humano ou Relatórios clínicos – POC e perturbações relacionadas, com administração da NCA (2400-3000 mg/por dia)	Total= 11 (n=206): POC=3 (n=46) TTM=4 (n=94) Oncofagia=2 (n=28) Escoriação=2 (n=38)
Smith et al. (2016)³⁴	RS	RCT placebo, testado o uso da NCA na POC e perturbações associadas com medidas de outcome comportamentais	Total= 4 (n=162): POC=1 (n=48) TTM=2 (n=89) Oncofagia=1 (n=25)
Minarini et al. (2016)³⁴	RS	Ensaio clínico, com estudo do uso de NCA como variável independente e os resultados clínicos da perturbação em análise	Total= 20 (n=421): POC=7 (n=149) ST=1 (n=31) TTM=4 (n=92) Oncofagia=3 (n=48) Escoriação=5 (n=101)

Legenda: Meta-análise (MA); N-acetilcisteína (NCA); Ensaio Randomizado Controlado (RCT); Revisão Sistemática (RS); Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC); Síndrome de La Tourette (ST); Tricotilomania (TTM).

Tabela 4 - Síntese dos estudos existentes sobre a administração da NAC na Esquizofrenia

<u>Estudos clínicos</u>	<u>Intervenção</u>	<u>Participantes</u>	<u>Resultados</u>
Berk et al. ^{52,58}	2000 mg NAC/dia 28 semanas	140	Em pacientes com esquizofrenia crónica tratados com medicação antipsicótica (clozapina ou olanzapina): Observou-se melhoria dos sintomas negativos, mas pouca melhoria dos sintomas positivos Não foram observados efeitos na cognição

<p>Sepehrmanesh et al. (2018)⁶³</p>	<p>1200 mg NAC/día 12 semanas</p>	<p>84</p>	<p>Em pacientes com esquizofrenia crónica mas não controlados com clozapina: Observou-se uma redução significativa dos sintomas negativos e positivos Observou-se melhoria no funcionamento cognitivo (atenção, memória a curto prazo e de trabalho, funcionamento executivo e velocidade de processamento)</p>
<p>Farokhnia et al. (2019)⁶¹</p>	<p>1000 mg NAC/dia durante 1 semana, e depois 2x/dia durante 8 semanas</p>	<p>42</p>	<p>Entre pacientes que iniciaram concomitantemente tratamento com antipsicótico (Risperidona) para esquizofrenia em fase ativa: Observou-se melhoria significativa dos sintomas negativos Não foram observadas melhorias nos sintomas positivos Não foi realizada avaliação da cognição</p>
<p>Yang et al. (2022)⁶⁴</p>	<p>2400 mg NAC/dia 8 semanas</p>	<p>40</p>	<p>Em pacientes com esquizofrenia crónica: Observou-se um aumento dos níveis de GSH e redução dos níveis de glutamato Não foram observadas alterações na cognição nem nos sintomas negativos</p>
<p>Castro et al. (2015)⁶⁵</p>	<p>2000 mg NAC/día 24 semanas</p>	<p>121</p>	<p>Em pacientes com esquizofrenia crónica: Observou-se resultados nos sintomas positivos</p>

<p>A. Breier et al. (2018)⁶⁶</p>	<p>Inicialmente a uma dosagem de 600 mg NAC/dia, e ao longo das primeiras 4 semanas foi-se aumentando até atingir 3600 mg NAC/dia 52 semanas</p>	<p>60</p>	<p>Em pacientes numa fase inicial de doença psicótica (< 3 anos), em tratamento com antipsicóticos: Observou-se melhoria nos sintomas negativos Não foram observados resultados significativos nos sintomas positivos e na cognição</p>
--	--	-----------	--