

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE FARMÁCIA

JULIANA CALDAS REMÉDIO

**AGOMELATINA: O PRIMEIRO ANTIDEPRESSIVO AGONISTA
MELATONINÉRGICO E REGULADOR DOS RITMOS BIOLÓGICOS**

Porto Alegre
2013

JULIANA CALDAS REMÉDIO

**AGOMELATINA: O PRIMEIRO ANTIDEPRESSIVO AGONISTA
MELATONINÉRGICO E REGULADOR DOS RITMOS BIOLÓGICOS**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à banca examinadora como
requisito a obtenção do grau de Bacharel
em Farmácia da Faculdade de Farmácia
da Pontifícia Universidade Católica do Rio
Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Pablo Machado

Porto Alegre

2013

RESUMO

A depressão é uma das principais doenças psiquiátricas que se manifesta progressivamente na sociedade moderna e afeta milhares de pessoas em todo o mundo. Os processos neurológicos exatos que a desencadeiam ainda não estão completamente esclarecidos, mas acredita-se que a deficiência funcional da transmissão monoaminérgica no SNC e a desregulação dos ritmos biológicos desempenham um papel preponderante. A agomelatina é o primeiro fármaco antidepressivo que apresenta um mecanismo de ação totalmente novo; possui uma ação agonista sobre os receptores de melatonina (MT1/MT2) e uma ação antagonista sobre os receptores de serotonina (5-HT_{2C}). Além disso, destaca-se por seus efeitos sobre o sistema circadiano tratando a doença por meio da regulação dos ritmos biológicos. Essa nova classe de antidepressivos é tão eficaz quanto às tradicionais, com a vantagem de não apresentar os mesmos efeitos colaterais, uma vez que, a agomelatina não possui nenhuma afinidade sobre os receptores adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos, colinérgicos ou histaminérgicos. Além disso, esse fármaco apresenta um início de ação farmacológica mais rápida quando comparada às outras classes farmacológicas. A agomelatina apresenta um bom perfil de segurança e de tolerância, reduz a incidência de recaídas e melhora a adesão do paciente. Assim, o presente trabalho reuniu alguns dos principais achados sobre essa nova alternativa terapêutica enfatizando suas propriedades farmacológicas e comparando com as classes já disponíveis de fármacos para o tratamento da depressão.

Palavras-chave: Depressão. Melatonina. Agomelatina. Ritmos biológicos. Ciclo circadiano.

ABSTRACT

Depression is within the most important psychiatric diseases in modern society showing a progressive improvement of number of cases and affecting thousands of people worldwide. The exact neurological mechanism that trigger this disease are not hitherto completely understood, but is believed that functional disability monoaminergica transmission in the CNS and deregulation of biological rhythms are between the main factors. Agomelatine is the first antidepressant drug with a completely new mechanism of action; the drug is an agonist of melatonin receptors (MT1/MT2) and show antagonist action on serotonin receptors (5-HT_{2C}). Moreover, the drug showed outstanding effects on the circadian system treating the disease by regulating the biological rhythms. This new class of antidepressants is as effective as the traditional ones, with the advantage of did not show the same side effects since agomelatine has no affinity for adrenergic, muscarinic, dopaminergic, histaminergic and cholinergic receptors. In addition, this drug conduce to an onset of pharmacological action faster than others antidepressants commercially available. Agomelatine has a good safety profile and tolerance, reduces the incidence of relapse and improve patient's compliance. Therefore, this work showed the main findings about this new therapeutic alternative by emphasizing his pharmacological properties and making comparison to other classes already available to treatment of depression.

Key-words: Depression. Melatonin. Agomelatine. Biological rhythms. Circadian cycle.

1 INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença que pode apresentar alterações nas funções orgânicas, no estado de humor e no pensamento, comprometendo dessa forma, não apenas o modo como o indivíduo vê o mundo e como se relaciona socialmente, mas também o desempenho pessoal e a própria saúde física. O episódio depressivo caracteriza-se pela presença de sintomas, tais como: sentimento de tristeza, culpa e autoestima baixa; perda de interesse e de prazer; sensação de cansaço e dificuldade de concentração; ansiedade, apatia e pessimismo; além de distúrbios do sono e apetite. Este transtorno pode variar desde uma condição leve que envolve sintomas crônicos de longo prazo, mas que não incapacitam, até uma depressão maior que acaba impedindo o indivíduo de levar uma vida normal. Quando os períodos de tristeza profunda (depressão) são acompanhados alternadamente de períodos de humor excessivamente elevados, como alegria e euforia extremas (mania), o indivíduo pode estar apresentando a depressão bipolar, que é menos comum e de difícil diagnóstico. Esta se caracteriza por altos e baixos profundos onde as mudanças de humor são muito mais extremas e duradouras do que aquelas experimentadas pelas demais pessoas e, normalmente podem levar a estados psicóticos acompanhados por alucinações e delírios (MINNEMAN, 2006).

Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) mais de 350 milhões de pessoas no mundo sofrem de depressão, sendo comum em todas as regiões. Estima-se que em vinte anos a doença será o segundo dos males que mais matam. As mulheres são mais propensas a sofrer de depressão do que os homens, principalmente devido à depressão pós-parto afetar até uma em cada cinco mães. Nos casos mais graves, os depressivos são, com frequência, obcecados por ideias suicidas e, assim, mais de 50% das pessoas que se suicidam a cada ano padecem de depressão profunda. De acordo com a OMS esta doença abrange a interação de fatores sociais, psicológicos e biológicos; podendo surgir em decorrência de um evento de vida especialmente estressante ou de uma condição clínica pré-estabelecida, como por exemplo, o câncer. Além disso, circunstâncias como as dificuldades econômicas, o desemprego, os conflitos e as catástrofes naturais podem aumentar o risco de desencadear a doença.

Muitos dos portadores deste distúrbio afetivo não admitem que estejam doentes, provavelmente devido ao estigma associado à doença, e acabam

prolongando a presença dos sintomas da depressão, comprometendo a qualidade de vida e a recuperação. Muitos profissionais da saúde não estão preparados para reconhecer e tratar a depressão. Ainda não estão completamente esclarecidos quais os processos neurológicos exatos que desencadeiam essa doença. A teoria das monoaminas sugere uma deficiência funcional da transmissão monoaminérgica (noradrenalina e/ou serotonina) no SNC, mas atualmente também são considerados outros fatores como a desregulação dos ritmos biológicos, por exemplo. O tratamento é essencialmente medicamentoso através da prescrição de fármacos antidepressivos para os transtornos depressivos, que foram introduzidos no arsenal terapêutico a partir de 1950, e da prescrição de lítio e, mais recentemente, de anticonvulsivantes para o transtorno bipolar (DE LUCIA, 2007). Em muitos casos, além dos medicamentos, é necessário o acompanhamento psicológico desses pacientes (psicoterapia).

As primeiras classes de antidepressivos, os antidepressivos tricíclicos (ADT) e os inibidores da monoaminoxidase (IMAO), aumentam a disponibilidade dos neurotransmissores noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) no sistema nervoso central. Os ADT agem inibindo a recaptação de NA e ou 5-HT pelas terminações nervosas monoaminérgicas, permitindo maior permanência do neurotransmissor no sítio receptor. A imipramina é um representante dessa classe que se destaca por ser o primeiro composto que demonstrou eficácia antidepressiva. Além deste fármaco fazem parte dos ADT a amitriptilina, a nortriptilina, a clomipramina, a doxepina, a protriptilina, e a desipramina. Os IMAO bloqueiam uma importante via de degradação dos neurotransmissores amínicos no meio intracelular e, conseqüentemente, permitem um aumento rápido e persistente dos estoques neuronais de 5-HT, NA e dopamina (DA). Os fármacos dessa classe podem ser diferenciados quanto à ligação desses neurotransmissores à enzima. A tranilcipromina e a fenelzina atuam de maneira irreversível e não seletiva, ou seja, inibem tanto a MAO-A quanto a MAO-B e dependem da síntese de uma nova enzima para a recuperação da atividade após o tratamento ser interrompido. A moclobemida é um inibidor reversível que tem o seu efeito biológico bastante reduzido se comparado ao inibidor irreversível (DE LUCIA, 2007; KATZUNG, 2006; RANG, 2012).

Novos fármacos antidepressivos surgiram a partir da década de 70 do século passado e foram classificados como antidepressivos atípicos, pois diferem quanto

ao seu perfil de ação farmacológica agindo, muitas vezes, por mecanismos desconhecidos. Fazem parte a maprotilina, a trazodona, a nomifensina e a mianserina. Assim como os ADT e IMAO a resposta terapêutica tem um período de latência de duas a três semanas após o início do tratamento. Posteriormente, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), destacaram-se pela melhora no perfil de segurança e pela diminuição dos efeitos adversos, obtendo com isso um aumento da adesão ao tratamento. A fluoxetina tornou-se o fármaco mais prescrito pelos médicos e mais aceito pelos pacientes. O citalopram, a paroxetina e a sertralina são outros exemplos de fármacos ISRS que potencializam a neurotransmissão serotoninérgica (DE LUCIA, 2006; KATZUNG, 2006; RANG, 2012).

A venlafaxina e a duloxetina são potentes inibidores da recaptção de 5-HT e também inibem, de forma mais fraca, o transporte de NA. A reboxetina é o único representante da classe dos inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina. A mianserina e a mirtazapina apresentam-se como antagonista de adrenorreceptores alfa-2 e, dessa forma, bloqueiam os receptores alfa-2-adrenérgicos pré-sinápticos resultando em aumento da liberação de NA (MINNEMAN, 2006). A nomifensina e a bupropiona tem suas ações principalmente associadas ao sistema dopaminérgico, ou seja, inibem a recaptção de DA além de aumentarem seus níveis pela liberação de seus estoques neuronais. A nefazodona e a trazodona são inibidores da recaptção de serotonina e antagonistas de adrenorreceptores alfa-2 (DE LUCIA, 2007).

Considerando que estes agentes exploram mecanismos de ação monoaminérgicos a nível sináptico muitas das particularidades terapêuticas podem estar associadas, como a demora de algumas semanas para a manifestação do benefício terapêutico máximo e a falta de eficácia farmacológica em muitos pacientes. Assim, existe a necessidade de se descobrir novos antidepressivos que produzam efeitos através de mecanismos não monoaminérgicos (ÁLAMO, 2010). Além disso, os muitos efeitos adversos desses fármacos são um obstáculo na adesão ao tratamento. A maioria dos ADT bloqueia um ou mais tipos de receptores como, por exemplo, os adrenérgicos, que poderá resultar em hipotensão postural. A partir das suas propriedades anticolinérgicas podem resultar efeitos como boca seca, visão turva, constipação, retenção urinária e disfunção sexual (redução da libido, retardo ou inibição da ejaculação e inibição do orgasmo). O bloqueio dos

receptores histaminérgicos está relacionado com o aumento de peso corporal e sedação. Os IMAO têm uma importante interação com alimentos que contém alto teor de tiramina (como o queijo) podendo provocar crise hipertensiva, visto que, normalmente é metabolizada pela MAO no TGI após a ingestão. Os ISRS, por sua ação mais seletiva, apresentam perfil mais tolerável de efeitos adversos, entretanto, o risco de interações com outras substâncias que afetam a transmissão serotoninérgica pode levar ao aparecimento de sintomas (“síndrome serotoninérgica”) como hipertermia, rigidez muscular, colapso cardiovascular, alterações rápidas no estado mental e nos sinais vitais (RANG, 2012; BRUNTON, 2010).

A escolha do fármaco adequado é de fundamental importância para conquistar um tratamento antidepressivo eficaz e seguro, que possa minimizar os riscos de tolerância e de aparecimento dos efeitos colaterais, possibilitando a adesão e a satisfação do paciente com o seu tratamento. Por isso, existe a necessidade da indústria farmacêutica desenvolver novos medicamentos com mecanismos de ação diferentes dos que estão disponíveis para dar aos pacientes e aos médicos novas alternativas para obter a resposta desejada. Nesse contexto, surge a agomelatina (Valdoxan) como o primeiro antidepressivo melatoninérgico, um mecanismo de ação totalmente novo (KASPER, 2010). Diferentemente dos neurotransmissores clássicos como a serotonina, noradrenalina e dopamina a sua atividade está baseada no agonismo seletivo dos receptores de melatonina (MT1 e MT2). O fármaco apresenta também a capacidade de agir simultaneamente como antagonista dos receptores de serotonina (5-HT_{2C}), e destaca-se por seus efeitos sobre o sistema circadiano tratando a doença por meio da regulação dos ritmos biológicos (SAN, 2010). Essa nova classe de antidepressivos é tão eficaz quanto às tradicionais, com a vantagem de não apresentar os mesmos efeitos colaterais, uma vez que, a agomelatina não possui nenhuma afinidade sobre os receptores adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos, colinérgicos ou histaminérgicos (ÁLAMO, 2010). Além disso, pacientes tratados com o novo fármaco relataram melhora na qualidade do sono e sensação de bem-estar desde os primeiros dias, proporcionando um retorno mais rápido às suas atividades. O início de ação farmacológica bem como a resposta biológica é alcançado de forma mais eficaz com essa classe do que com as convencionais (menor período de latência). A agomelatina apresenta um bom perfil de segurança e de tolerância, ela reduz a

incidência de recaídas e melhora a adesão do paciente (KASPER, 2010). Trata-se, portanto, de um fármaco promissor que oferece uma abordagem totalmente inovadora para o tratamento da depressão e uma recuperação mais efetiva do doente.

2 DEPRESSÃO

A depressão é o mais comum dos distúrbios afetivos e uma das principais doenças psiquiátricas que se manifesta progressivamente na sociedade moderna. As mudanças de conceitos, valores e hábitos de vida atuais contribuem fortemente para o seu surgimento. Quando a doença não é tratada o paciente pode comprometer anos saudáveis de sua vida porque ele perde a vontade de ter uma rotina normal e de relacionar-se com os outros, além disso, é uma importante causa de incapacidade e de morte prematura.

A doença pode ser compreendida como um transtorno que atinge a afetividade e o humor, associado a alterações comportamentais, fisiológicas, cognitivas, neuroquímicas e psicomotoras. Geralmente é de natureza crônica e com acentuada tendência à remissão e exacerbação por toda a vida do paciente. O diagnóstico deve ser baseado na presença de sinais e sintomas, conforme é definido no Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais (*Diagnostic, Statistical Manual of Mental Disorders-DSM*), que incluem componentes emocionais e biológicos, tais como: humor deprimido (infelicidade, apatia e pessimismo); diminuição acentuada do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades; sentimento de menos valia, culpa excessiva ou inadequada (autoestima baixa); indecisão; pensamentos recorrentes de morte; diminuição na capacidade de raciocínio ou concentração, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, perda da libido; distúrbios do sono e apetite (perda ou ganho de peso significativo) (FAUCI, 2009).

Existem dois tipos distintos de síndrome depressiva: a depressão unipolar (ou depressão maior), na qual os pacientes manifestam somente o extremo de humor depressivo, e a depressão bipolar (ou maníaco-depressiva), na qual ocorrem, alternadamente, tanto os episódios depressivos quanto os episódios maníacos. A depressão unipolar é uma doença crônica com acentuada tendência a recidiva, e grande parte dos pacientes apresenta pelo menos mais um episódio depressivo ao longo da vida. Os sintomas depressivos duram no mínimo duas semanas e, um episódio não tratado pode durar em média 12 meses. Em geral, está associada aos eventos estressantes da vida e pode acompanhar outras condições psiquiátricas como a ansiedade. Esse distúrbio é duas vezes mais frequente em mulheres do que em homens e os episódios podem ocorrer em qualquer idade. A depressão bipolar,

normalmente aparece no início da vida adulta e os sintomas de depressão e mania oscilam por pelo menos uma semana. A mania é caracterizada por humor excessivamente elevado, como alegria, entusiasmo, autoconfiança e euforia extremas; acompanhada, frequentemente, de ações impulsivas, irritabilidade, impaciência, agressividade e delírios de grandeza do tipo napoleônico. Existe uma forte tendência hereditária e a doença não tratada tende a piorar com o tempo, podendo ser confundida com episódios de psicose. Além disso, os pacientes com depressão bipolar apresentam um número significativamente maior de episódios da doença, de hospitalizações e de risco de cometer suicídio (RANG, 2012; FAUCI, 2009).

A depressão, muitas vezes, pode estar associada a outras condições psiquiátricas, a distúrbios alimentares, a muitas doenças clínicas, incluindo doenças auto-imunes, neurológicas (acidente vascular cerebral, doenças degenerativas, traumáticas), metabólicas, cardiovasculares e condições malignas específicas. A dependência de drogas e a abstinência de estimulantes do SNC, como anfetaminas, também podem desencadear um episódio depressivo. O uso crônico de alguns fármacos, como por exemplo, glicocorticoides, benzodiazepínicos, levodopa, alfa-metildopa, propranolol, cimetidina, derivados de reserpina, indometacina, ciclosserina, neurolépticos e antineoplásicos, também podem precipitar um episódio depressivo maior (FAUCI, 2009).

Os fatores que levam um indivíduo a apresentar um quadro depressivo decorrem de interações complexas entre a constituição genética e o ambiente. Embora diversos estudos genéticos humanos tenham demonstrado a influência hereditária na depressão, ainda não foi estabelecido o modo de transmissão genética. Os fatores ambientais mais prevalentes são os acontecimentos vitais negativos e estressantes, como o luto, a alteração na condição social, graves danos a auto-estima, entre outros (FAUCI, 2009).

As primeiras investigações sobre a etiologia dos distúrbios afetivos envolveram estudos de neurotransmissores no SNC, sendo a principal teoria bioquímica da depressão a hipótese das monoaminas. Assim, a depressão poderia ser causada por uma deficiência funcional de transmissores de norepinefrina, serotonina e dopamina em importantes locais sinápticos do cérebro, e a mania é resultante de seu excesso (FAUCI, 2009). A teoria foi baseada na capacidade de vários fármacos amenizarem ou causarem os sintomas da depressão através de

seus efeitos neuroquímicos sobre a transmissão monoaminérgica no cérebro. Além disso, agentes que bloqueiam a síntese de NE ou 5-HT constantemente revertem os efeitos terapêuticos dos fármacos antidepressivos que atuam seletivamente nestes receptores (RANG, 2012). Diversos estudos sobre os mecanismos patológicos da depressão têm usado hormônios cuja secreção é regulada através das vias de neurotransmissores do SNC, como por exemplo, o cortisol, que geralmente apresenta níveis elevados nos pacientes depressivos. Os neurônios hipotalâmicos recebem aferências noradrenérgicas e serotoninérgicas, que controlam a descarga celular e estas liberam o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) que, além de seus efeitos na função endócrina, possui efeitos comportamentais. As concentrações de CRH no cérebro e no líquido cerebrospinal de pacientes depressivos estão elevadas e este aumento está associado ao estresse, que é um dos fatores desencadeadores da depressão. Este hormônio estimula a secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) levando à secreção de cortisol (RANG, 2012).

A desregulação dos ritmos biológicos é outra hipótese envolvida nos mecanismos patológicos da depressão, uma vez que, os episódios depressivos apresentam uma acentuada tendência a manifestação periódica e a variação sazonal. Além disso, a desorganização dos padrões do sono está presente na maioria dos pacientes com este distúrbio (FAUCI, 2009). Alterações na transmissão glutamatérgica também parecem estar envolvidas, pois foram observados níveis corticais de glutamato elevados em pacientes que apresentavam depressão. Estudos de imagens cerebrais sugerem que o hipocampo, córtex pré-frontal e amígdala podem estar associados à perda ou alteração neuronal envolvidos na depressão. Contudo, as teorias sobre os processos envolvidos na fisiopatologia da depressão ainda continuam imprecisos, mas embora a hipótese das monoaminas seja insuficiente, continua sendo o enfoque terapêutico mais utilizado (RANG, 2012).

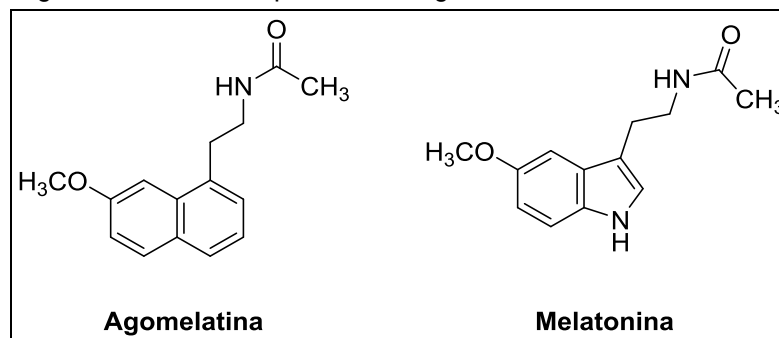
3 DA GLÂNDULA PINEAL PARA A AGOMELATINA

A glândula pineal localiza-se aproximadamente atrás da região dos olhos, sendo controlada pela quantidade de luz que incide sobre os mesmos a cada dia. A via neural envolve a passagem dos sinais luminosos percebidos pela retina para o núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo e deste para a glândula pineal, inibindo a secreção de hormônios, como a melatonina (ÁLAMO, 2010; GUYTON, 2011). Essa glândula além de participar do controle do ritmo de harmonia entre o dia e a noite, (ciclo claro-escuro), também atua em processos regulatórios fisiológicos, incluindo a regulação endócrina da reprodução; aumentando a sexualidade, a regulação do sistema imunológico; prevenindo infecções, a regulação do ciclo atividade-reposo; aumentando a disposição, e a regulação do ciclo sono-vigília; promovendo o sono. Em condições normais os pinealócitos da glândula pineal sintetizam melatonina durante a noite e a liberam de forma imediata, assim, em um ambiente escuro e tranquilo os níveis de melatonina aumentam. O aminoácido triptofano, normalmente ingerido em uma alimentação equilibrada, atinge a glândula pineal, se transforma em serotonina e mediante acetilação e posterior metilação se transforma em melatonina (GUYTON, 2011; MARTINEZ, 2009).

A principal função da melatonina está relacionada com a regulação do sono, mas também influencia a regulação de outros ritmos biológicos como a temperatura corporal, a pressão arterial e aspectos imunológicos relacionados com a idade (GUARDIOLA, 2005). Esse hormônio é também um potente antioxidante que protege as células do organismo, incluindo os neurônios. Diversos estados biológicos, até mesmo o humor, podem ser influenciados pela melatonina, dessa forma a depressão parece ser uma das consequências do declínio deste hormônio. O estresse estimula a produção de adrenalina e cortisol, que induzem a formação da enzima triptofanopirrolase a qual é capaz de destruir o triptofano e impedir a formação de melatonina. Os receptores de melatonina estão amplamente distribuídos no SNC, especialmente no núcleo supraquiasmático do hipotálamo, na zona túbero-infundibular da adenohipófise e a nível periférico, o que explica a participação da melatonina sobre os ritmos cardiovasculares, a função gastrointestinal, endócrina e imunológica. Provavelmente estes efeitos podem estar mediados pela estimulação dos receptores de melatonina MT1 e MT2 acoplados a proteína G (ÁLAMO, 2010).

A utilização da melatonina em pacientes depressivos, apesar de melhorar significativamente o estado do sono, não é muito eficiente na melhora dos demais sintomas da depressão. Isso ocorre porque a melatonina apresenta uma baixa biodisponibilidade por via oral, devido a sua rápida metabolização e um curto tempo de meia vida (20-30 minutos), o que acaba resultando em uma grande variação da resposta terapêutica (GUARDIOLA, 2005; SINGH, 2011; DALTON, 2000). Considerando a importância deste novo mecanismo de ação para o tratamento da depressão existe um grande interesse na busca por análogos da melatonina. A agomelatina (S-20098) foi o primeiro análogo sintético a comprovar sua atividade seletiva sobre os receptores de melatonina, bem como a sua eficácia terapêutica no tratamento dos transtornos depressivos através deste novo mecanismo de ação. Apresenta uma afinidade relativamente maior sobre os receptores melatoninérgicos MT1 e MT2, tanto no núcleo supraquiasmático do hipotálamo quanto em outras áreas do cérebro, (SAN, 2010) e quando ligado nesses receptores suprime a formação de AMPc mimetizando as ações da melatonina (BODINAT, 2010). Além disso, a agomelatina é mais lipofílica do que a melatonina porque apresenta em sua estrutura um anel naftalênico, enquanto a melatonina apresenta um anel heterocíclico indólico (Figura 1). Essa característica melhora a capacidade do composto de ultrapassar a barreira hematoencefálica e penetrar no sistema nervoso central (BODINAT, 2010).

Figura 1 - Estruturas químicas da Agomelatina e da Melatonina.



Fonte: a autora (2013).

4 MECANISMOS DE AÇÃO

O difícil controle de doenças complexas e heterogêneas como a depressão, tem despertado o interesse na procura por fármacos com mecanismos de ação múltiplos, uma vez que, estes podem ter uma melhor adaptação do que aqueles altamente seletivos. O perfil antidepressivo da agomelatina destaca-se por ser o primeiro a apresentar duas características importantes: um mecanismo de ação não monoaminérgico e uma capacidade de combater a perturbação dos ritmos biológicos relacionados a estados depressivos (BODINAT, 2010). Este novo fármaco possui uma ação agonista sobre os receptores de melatonina e uma ação antagonista sobre os receptores de serotonina, resultando no aumento dos níveis de dopamina e noradrenalina entre as células nervosas em zonas cerebrais envolvidas no controle do humor. Além disso, não inibe a recaptção de monoaminas e carece de capacidade de bloqueio de outros receptores, que são responsáveis pelos efeitos adversos das demais classes.

4.1 AGONISTA MELATONINÉRGICO

A agomelatina atua seletivamente em receptores melatoninérgicos, apresentando alta afinidade pelos receptores MT1 e MT2, semelhante à apresentada pela melatonina. O receptor MT1 é encontrado principalmente no NSQ do hipotálamo e se relaciona com os efeitos circadianos da melatonina. O receptor MT2 está presente na retina e envolve o controle da sensibilidade à luz neste local. Estes receptores são acoplados às proteínas G, envolvidas na transdução dos sinais celulares. A ação agonista da agomelatina sobre os receptores de membrana MT1 e MT2 desencadeia uma diminuição dos níveis de AMPc, por inibição da enzima adenilinciclase, e dos níveis da CREB (*cAMP related element binding*), um elemento de ligação que regula o AMPc. Também ocorre a ativação da fosfolipase C que vai estimular a proteína quinase C e facilitar a entrada intracelular de cálcio, contribuindo para a resposta dos receptores MT1 e MT2 (ÁLAMO, 2008).

Outra importante característica da agomelatina é a capacidade de deslocar a iodomelatonina, um marcador dos receptores MT1/MT2, que se encontra fixado no NSQ, principal região envolvida no controle dos ritmos biológicos do organismo (ÁLAMO, 2008).

4.2 ANTAGONISTA SEROTONINÉRGICO

A segunda característica farmacológica da agomelatina está relacionada à sua capacidade de bloquear os receptores de serotonina 5-HT_{2C} localizados no córtex pré-frontal, hipocampo, amígdalas e gânglios basais. Estas regiões estão associadas com o déficit cognitivo, efetivo e motor presentes na depressão, e os receptores 5-HT_{2C} apresentam um aumento da sua sensibilidade em pacientes depressivos. O efeito específico deste bloqueio é a eliminação do freio serotoninérgico, o que permite modificar as taxas de noradrenalina e dopamina porque facilita a sua liberação no córtex pré-frontal. A ação antagonista deste fármaco sobre os receptores 5-HT_{2C} também pode estar associada ao seu perfil ansiolítico, contribuindo para a melhora nos sintomas da ansiedade. O antagonismo seletivo destes receptores parece evitar os efeitos inibitórios dos sinais luminosos sobre a produção de melatonina, e aumenta o sono de ondas lentas (estágio mais profundo do sono), que está diminuído na depressão. A maioria dos fármacos das outras classes de antidepressivos que atuam em receptores serotoninérgicos modifica a densidade dos receptores 5-HT_{1A}, o que acaba resultando em efeitos adversos como os gastrointestinais, transtornos do sono e disfunção sexual. Todavia, a agomelatina não demonstrou atuação nos receptores 5-HT_{1A} como acontece em outras classes (ÁLAMO, 2010; HOWLAND, 2011).

4.3 REGULADOR DOS RITMOS BIOLÓGICOS

4.3.1 O ciclo circadiano e a sua alteração na depressão

Os ritmos biológicos são as oscilações endógenas de parâmetros fisiológicos, como a secreção de hormônios, a renovação das células, o controle da temperatura do organismo, a digestão, a pressão arterial e a frequência cardíaca; e de parâmetros comportamentais, como o humor, o desempenho cognitivo e o estado de sono e vigília; que ocorrem em intervalos regulares de tempo. O período de aproximadamente 24 horas sobre o qual se completam as atividades do ciclo biológico de quase todos os seres vivos é conhecido como ritmo circadiano ou ciclo circadiano (do latim *circa* ciclo + *diem* dia). O núcleo supraquiasmático (NSQ),

localizado no hipotálamo e acima das glândulas pituitárias, é uma das principais partes do cérebro responsáveis pelo controle do ciclo circadiano. Nesta região encontra-se o “relógio biológico” que monitora estes processos e prepara o organismo para as mudanças diárias no meio ambiente, permitindo uma previsão de quando algum evento vai ocorrer. Este relógio pode ser regulado diariamente por meio de *zeitgebers*, que são quaisquer agentes externos ou internos capazes de sincronizar os ritmos circadianos. Eles atuam de maneira repetitiva e conseguem modificar o período e a fase dos ciclos circadianos. A mais importante sincronização do ciclo circadiano regula o ciclo claro-escuro a partir da variação do sinal de luz ambiental. Assim, a presença de luz durante a noite resulta em um atraso de fase do relógio biológico e uma produção anormal de melatonina pela glândula pineal provoca um distúrbio circadiano. Além da luz outros sincronizadores podem atuar no ritmo circadiano como, por exemplo, o exercício, o sono, a escuridão, os nutrientes, entre outros. A função dos neurotransmissores e a ação de componentes químicos e farmacológicos também influenciam na regulação do relógio biológico (SAN, 2010; MARTINEZ, 2009).

O funcionamento irregular dos ritmos circadianos em geral está associado a alguns transtornos neurológicos e psiquiátricos, como a depressão. Entretanto, ainda não está totalmente esclarecida a relação do aparecimento dos sintomas depressivos com o ciclo circadiano, mas acredita-se que a doença não compromete um ritmo circadiano específico. A depressão parece estar relacionada com uma anormalidade na função central do relógio circadiano, podendo o tipo de alteração no ritmo circadiano ser muito variável entre os pacientes depressivos (SAN, 2010). As alterações circadianas mais importantes encontradas nesse transtorno são mudanças na atividade motora, na temperatura corporal, que se encontra mais elevada durante a noite em pacientes depressivos, e alterações dos parâmetros fisiológicos como o ritmo de liberação de hormônios cortisol, prolactina, noradrenalina, TSH e GH (ÁLAMO, 2008). Além disso, esses pacientes apresentam uma diminuição noturna dos níveis de melatonina e uma modificação no seu ritmo de secreção. O atraso de fase dos ritmos de melatonina resulta em dificuldade para iniciar e manter o sono, bem como o despertar precoce (ÁLAMO, 2010; SAN, 2010; AZORIN, 2009). As alterações dos ritmos circadianos do humor e do sono (insônia) estão intimamente relacionadas com alguns dos sintomas mais frequentes tanto do transtorno depressivo maior, como do transtorno bipolar (ÁLAMO, 2008). O humor

depressivo costuma apresentar mudanças regulares ao longo do dia, dessa forma, a maioria dos pacientes com um quadro melancólico ou depressivo é caracterizado por manifestar um agravamento dos sintomas pela manhã e uma melhora ao final da tarde. Essas alterações são acompanhadas por modificações nas atividades dos pacientes, como por exemplo, a capacidade de concentração, a ansiedade e distúrbios do ciclo sono-vigília (ÁLAMO, 2010).

4.3.2 A agomelatina no controle do ciclo circadiano

A agomelatina, devido a sua capacidade de atuar sinergicamente como agonista dos receptores melatoninérgicos MT1 e MT2, e como antagonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C}, pode ser considerada um agente capaz de resincronizar os ritmos circadianos alterados e de promover um avanço de fase. O efeito agonista deste fármaco sobre os receptores MT1 possui uma duração mais prolongada quando comparado à melatonina (ÁLAMO, 2010) e a sua ativação regula a amplitude do ciclo circadiano devido à capacidade de inibir diretamente a descarga de neurônios no NSQ. A ativação dos receptores MT2 promove mudanças de fase no ritmo circadiano (SAN, 2010). Através desse mecanismo de ação, o padrão de sono obtém melhora significativa, pois, aumenta a duração do sono profundo e normaliza a distribuição das fases ao longo da noite, melhorando não apenas a insônia, como também o despertar precoce. Além disso, não induz sonolência diurna e não influencia no estado de alerta durante o dia (KASPER, 2010; HOWLAND, 2011; SALVA, 2001; WILLIAMS, 2010).

5 ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS

5.1 AGOMELATINA EM MODELOS ANIMAIS

A agomelatina demonstrou eficácia em diferentes modelos experimentais de depressão e o seu efeito antidepressivo parece estar relacionado à ação sinérgica em receptores melatoninérgicos e serotoninérgicos. As ações da agomelatina foram comparadas tanto com a melatonina quanto com os antagonistas de receptores 5-HT_{2C}, e verificou-se que as suas ações não eram reproduzidas pelos mesmos. Assim, foi inferido que a combinação das ações locais da agomelatina em ambos receptores foram necessárias para a sua eficácia (BODINAT, 2010). Para o estudo da depressão têm sido utilizados modelos distintos de estresse, uma vez que, este é um dos fatores desencadeantes dessa doença. Em modelos de estresse crônico foram utilizadas ratos que apresentavam diminuição no consumo de sacarose, sendo esta característica uma provável incapacidade de sentir prazer. A agomelatina foi administrada durante sete semanas com uma dose de 10 a 50 mg/ kg e verificou-se que este fármaco neutraliza a diminuição do consumo de sacarose induzido pelo estresse (ÁLAMO, 2010; PAPP, 2003). Um teste muito utilizado para a avaliação de antidepressivos de diferentes classes é o Teste de Porsolt, onde roedores são submetidos à natação forçada em um ambiente fechado e sem possibilidade de escapar. Após algum tempo eles permanecem flutuando passivamente e os fármacos são avaliados quanto à capacidade de reduzir este tempo de imobilidade do animal. A agomelatina foi testada em roedores submetidos a este modelo com uma dose de 4 a 64 mg/ kg e demonstrou eficácia dependente de dose (BOURIN, 2004).

O mecanismo de ação agonista sobre os receptores de melatonina MT₁ e MT₂ permitem considerar a agomelatina um fármaco capaz de resincronizar os ritmos circadianos alterados. Este efeito é semelhante ao da melatonina, que apresenta ação positiva apenas para os modelos de ritmos circadianos. Em modelos animais de escuridão forçada, a agomelatina foi administrada meia hora antes da fase de escuridão e constatou-se a eficácia na restauração do ritmo de atividade noturna dos ratos (ÁLAMO, 2010; MARTINET, 1996). O avanço da fase de sono é frequentemente observado em idosos, que costumam dormir muito cedo e despertam nas primeiras horas da madrugada. A resposta circadiana aos estímulos

diminui com o avanço da idade devido a alterações funcionais no núcleo supraquiasmático e devido a uma redução dos níveis de melatonina circulante. Assim, foram testados modelos animais utilizando hamsters com idade avançada, e a administração de agomelatina proporcionou uma recuperação da mudança de fase em relação ao estímulo de escuridão de maneira semelhante aos de animais jovens (ÁLAMO, 2010; REETH, 2001). Em diferentes modelos experimentais em ratos foi possível constatar a semelhança da agomelatina com a melatonina na recuperação do ritmo circadiano, na temperatura corporal e na atividade locomotora (MARTINET, 1996; PITROSKY, 1999).

O perfil de ação antagonista sobre os receptores de serotonina 5-HT_{2C} confere a agomelatina propriedades ansiolíticas, uma vez que, a melatonina não atua nestes receptores e não possui essa propriedade. Em estudos realizados com ratos geneticamente modificados e que não expressam os receptores 5-HT_{2C} a manifestação da ansiedade foi menor pela administração da agomelatina. Além disso, os agonistas destes receptores se comportam como ansiogênicos (ÁLAMO, 2010). A agomelatina demonstrou efeito antidepressivo em todos os modelos animais de depressão utilizados para o desenvolvimento de outros fármacos antidepressivos, e também demonstrou eficácia em modelos de animais com dessincronização dos ritmos circadianos e modelos relacionados com estresse e ansiedade.

5.2 AGOMELATINA EM MODELOS HUMANOS

Existem diversas escalas para a avaliação da gravidade da depressão em humanos, mas a escala de Hamilton é a mais utilizada mundialmente (considerada o padrão-ouro), inclusive como referência comparativa para verificação da confiabilidade de novas escalas. Ela utiliza um modelo de escala de hetero-avaliação, isto é, aplicada por um observador. A versão atual contém 17 itens que enfocam principalmente sintomas somáticos (28%), cognitivos (28%), motores (12%), ansiedade (16%), humor (8%) e ligados a sintomas sociais (8%). Os escores caracterizam pacientes deprimidos (>25 pontos), moderadamente deprimidos (18-24 pontos) e com depressão leve (7-17 pontos) (NETO, 2001).

A eficácia da agomelatina no tratamento do transtorno depressivo pode ser demonstrada em estudos aleatórios controlados com placebo. A dose diária

estabelecida foi de 25 mg com a possibilidade de aumentar para 50 mg. As escalas de medida de eficácia utilizadas foram a HAM-D17 (Hamilton Depression Rating Scale de 17 itens) e a MADRS (Escala de Depression de Montgomery-Asberg), a escala para avaliar o número de remissões e o tempo de resposta foi a CGI-S (Clinical Global Impression Scale). Os resultados foram favoráveis para o fármaco em comparação com o placebo desde a segunda semana de tratamento, mesmo com o aumento da gravidade dos sintomas, confirmando a eficácia da agomelatina em pacientes com estado depressivo mais severo (SAN, 2010; KENNEDY, 2006; OLIE, 2007).

Diversos estudos em humanos foram realizados para avaliar os efeitos da agomelatina sobre o ritmo circadiano e sobre a alteração do sono, já que, trata-se de um dos sintomas mais frequentes apresentados por pacientes depressivos. A arquitetura do sono foi avaliada em um estudo com quinze pacientes para os quais era administrados 25 mg/ dia de agomelatina durante um período de seis semanas, e foi observada uma melhora significativa do sono pelo fármaco (SAN, 2010). Outro estudo com quinze pacientes ambulatoriais que também administravam 25 mg/dia de agomelatina por 42 dias, realizou testes a nível basal nos dias 7, 14 e 42. Os resultados demonstraram um aumento na continuidade do sono e na densidade de ondas lentas a partir da sexta semana. A agomelatina normaliza a distribuição das fases ao longo da noite, melhorando consideravelmente o início do sono (diminui a insônia) e o despertar precoce. Além disso, não induz sonolência diurna e permite um correto estado de alerta durante o dia (KASPER, 2010; SAN, 2010; SALVA, 2007).

Embora a administração da agomelatina resulte em efeitos positivos tanto pela manhã, semelhante aos antagonistas de 5-HT_{2C}, quanto pela noite, semelhante à melatonina, a máxima eficácia deste fármaco coincidiu com o tempo de elevação da secreção noturna de melatonina e com o tempo de maior sensibilidade dos receptores melatoninérgicos. O tempo necessário de exposição ao fármaco para gerar a atividade de ressincronização foi de uma hora e foi concluído que a ativação de receptores de melatonina no momento crucial é suficiente para obter os efeitos duradouros (BODINAT, 2010).

As alterações nos ritmos circadianos em indivíduos com idade avançada foram avaliadas através de um estudo aleatório, duplo-cego, controlado com placebo e realizado em oito homens saudáveis de idade avançada. A administração noturna

de 50 mg de agomelatina durante 15 dias produziu um avanço de fase de aproximadamente 2 horas na temperatura corporal, na secreção de cortisol, e uma estimulação da liberação de hormônio GH durante o período de vigília (SAN, 2010).

A depressão pode atingir 70% ou mais dos pacientes em fase de recuperação pós-AVC, contudo, o seu diagnóstico em alguns casos é bastante difícil, devido aos sintomas como fraqueza, inibição psicomotora, insônia e ansiedade poderem resultar tanto de acidente vascular cerebral, quanto da depressão. Os antidepressivos utilizados para o tratamento destes pacientes devem ter um bom perfil de tolerância e eficácia, mas sem afetar as funções cognitivas. Através de um estudo para avaliar a eficácia terapêutica da agomelatina no tratamento da depressão pós-AVC, constatou-se que este fármaco produziu uma melhora significativa no estado emocional, no sono e na atividade motora destes pacientes, além de mínimos efeitos adversos. Antes do tratamento, a avaliação na Escala de Depressão de Hamilton foi de $17,65 \pm 4,68$ pontos, e após duas semanas com o medicamento Valdoxan (agomelatina), houve uma regressão importante para $12,58 \pm 3,75$ pontos. Essa regressão persistiu ao longo do tratamento chegando aos $8,9 \pm 2,46$ pontos ao final de 90 dias. A maioria dos pacientes tratados com agomelatina, em comparação com o placebo, apresentou melhorias na indução do sono (redução da insônia), sem produzir sonolência ou efeito sedativo durante o dia a partir de duas semanas de tratamento. A atividade motora dos pacientes também obteve melhora desde o primeiro mês de tratamento, através de uma pontuação crescente da Escala Tinnetti até os 90 dias. Antes do tratamento a atividade diária dos pacientes foi de 83,2 pontos no índice de Bartel, aumentando gradativamente até 91,3 pontos ao final de 90 dias de tratamento com agomelatina. O tratamento deste grupo de pacientes obteve um mínimo de efeitos adversos, tendo sido relatados apenas dor de cabeça, náusea e fraqueza geral, que regrediram rapidamente e não exigiram a suspensão do medicamento. Também não houve alterações nos exames laboratoriais. Portanto, a agomelatina influencia positivamente o estado emocional e a recuperação das atividades motoras e diárias de pacientes em tratamento da depressão pós-AVC (BOGOLEPOVA, 2012).

A depressão pós-parto, caracterizada principalmente pela incapacidade de sentir prazer no papel de mãe e pelo sentimento de culpa, pode atingir até uma em cada cinco mães. O tratamento através de psicoterapia e antidepressivos é uma alternativa para reverter este quadro e devolver à mãe a emoção saudável deste

importante momento, bem como a capacidade de desenvolver com qualidade as atividades relacionadas. No entanto, a administração destes medicamentos está restrita a um número limitado de substâncias (como sertralina, paroxetina e nortriptilina), que mostraram níveis detectáveis no plasma do lactente comprometendo, dessa forma, o aleitamento materno (SCHMIDT, 2013).

A presença de agomelatina no leite materno foi investigada através de um estudo de caso com uma paciente que sofria de síndrome depressiva pós-parto, apresentando crescente anedonia, falta de afeto em relação à criança, perda de desejo e apetite, distúrbios do sono, além de sintomas psicóticos (paranóia e alucinações). Nos três primeiros dias após o início do tratamento com 25 mg de agomelatina, foram coletadas amostras do leite materno dentro de uma rigorosa programação de tempo de 10 minutos antes (T1), e 30 (T2), 60 (T3), 90 (T4), 120 (T5) e 240 (T6) minutos após a administração do medicamento. Em todas as amostras dos três dias, as concentrações de agomelatina eram inferiores ao limite de detecção dentro de 240 minutos (T6), e os níveis máximos do fármaco no leite materno foram alcançados 1-2 horas após a medicação. Não houve vestígio residual do fármaco 4 horas após a sua administração, sugerindo que a interrupção da amamentação durante o tratamento com agomelatina não é necessária. Todavia, é necessário considerar a possível variação interindividual dos níveis de agomelatina, bem como o seu acúmulo no leite no tratamento em longo prazo (SCHMIDT, 2013).

Um sintoma bastante prevalente em pacientes depressivos é a alteração da função sexual, todavia, este sintoma também pode ser induzido pelo próprio tratamento utilizado e constitui um fator importante para a interrupção do tratamento. Sabe-se que alguns fármacos disponíveis, como a paroxetina (ISRS) e venlafaxina (ISRN), podem ocasionar alterações no desejo/excitação e no orgasmo. Um estudo de 12 semanas, randomizado, duplo-cego envolvendo 276 pacientes com depressão (ambos os sexos, 18-60 anos de idade) comparou os efeitos da agomelatina (50 mg/dia) e da venlafaxina (75-150 mg/dia) sobre a função sexual e constataram uma melhor função sexual naqueles que foram tratados com agomelatina. Um estudo de 8 semanas com 92 indivíduos saudáveis (18-30 anos de idade) compararam os efeitos da agomelatina em relação à paroxetina (20 mg/dia) e constataram uma menor porcentagem de indivíduos que utilizaram agomelatina com disfunção sexual induzida pelo fármaco. Além disso, não apresentou diferenças significativas quando

comparado com indivíduos saudáveis que administraram o placebo (ÁLAMO, 2008; HOWLAND, 2011).

6 EFICÁCIA DA AGOMELATINA EM COMPARAÇÃO COM OUTROS ANTIDEPRESSIVOS

O tratamento farmacológico da depressão (aconselhável para pacientes com depressão moderada a grave) não apresenta diferenças significativas em termos de eficácia global entre os diversos medicamentos antidepressivos disponíveis, no entanto, o perfil de efeitos colaterais, o risco de suicídio, a tolerabilidade, entre outros, varia bastante, o que implica em diferenças na efetividade e segurança dos fármacos para cada paciente. Além disso, por motivos desconhecidos, os pacientes podem responder melhor a um fármaco que a outro, alguns podem se recuperar espontaneamente, outros deixam de melhorar com o tratamento medicamentoso (RANG, 2012). Portanto, a terapia deve ser individualizada e deve considerar fatores biológicos, psicológicos (riscos de suicídio) e sociais dos pacientes. Os fármacos antidepressivos demoram algumas semanas para o início de seus efeitos, assim, é necessária cautela nas decisões relacionadas com a posologia e com a alteração do medicamento. A eficácia clínica dos tratamentos com antidepressivos geralmente deve considerar a fase aguda (primeiras 6-8 semanas), a fase de continuação (até os seis meses) e a fase de manutenção (após os seis meses). Em cada uma dessas fases o objetivo terapêutico é distinto, por isso, é importante avaliar, não apenas a resposta dos fármacos, mas também a remissão e a influência na prevenção de recaídas dos pacientes (KASPER, 2010).

A demora para a manifestação do benefício terapêutico máximo dos fármacos antidepressivos é um fator que pode dificultar a adesão ao tratamento e comprometer a recuperação dos pacientes. Dessa forma, foram realizados estudos para avaliar a rapidez do início de ação da agomelatina na fase aguda da doença, em comparação com outros fármacos. A resposta da agomelatina (25-50 mg) apresentou maior rapidez, com o início da eficácia terapêutica a partir da segunda semana. Considerando o período de latência de outros antidepressivos a agomelatina parece apresentar uma vantagem em relação aos ISRS e ISRN. Na primeira semana de tratamento a agomelatina obteve maior proporção de resposta em relação à venlafaxina (75-150 mg/dia) (KASPER, 2010) e, além disso, os pacientes relataram melhor qualidade do sono, menor sonolência diurna e sensação de bem estar ao final da primeira semana de tratamento. Na segunda semana a agomelatina obteve maior proporção de resposta em relação à sertralina (50-100

mg/dia) (HOWLAND, 2011; BODINAT, 2010), e em relação à paroxetina (20 mg/dia) (ÁLAMO, 2008) contribuindo para um início mais rápido da melhora sintomática.

A agomelatina também demonstrou uma excelente capacidade de produzir efeito ao final da fase aguda quando comparada à venlafaxina, utilizando a escala HAM-D17 (Hamilton Depression Rating Scale de 17 itens), e que a sertralina e fluoxetina, utilizando as escalas HAM-D17 e ICG (Impresión Clínica Global) (KASPER, 2010), comprovando, dessa forma, uma eficácia superior aos outros antidepressivos (BODINAT, 2010). A ansiedade também foi quantificada pela escala Hamilton e a agomelatina demonstrou aliviar este sintoma. Um quadro comparativo das principais características de vários fármacos antidepressivos disponíveis para o tratamento da depressão encontra-se a seguir.

Quadro 1 - Características de vários fármacos antidepressivos

FÁRMACO	CLASSE	MECANISMO DE AÇÃO	DOSAGEM DIÁRIA	INTERAÇÕES	EFEITOS ADVERSOS	OBSERVAÇÕES
Amitriptilina	Antidepressivos Tricíclicos (ADT)	Inibem a recaptção de NE/5-HT	75-150 mg	Outros sedativos (álcool, benzodiazepínicos), anti-hipertensivos, anti-inflamatórios não-esteroidais.	Sedação, boca seca, constipação, visão turva, constipação e retenção urinária, hipotensão. Ocasionalmente mania, crises convulsivas e impotência. Superdosagem: risco de arritmias ventriculares.	Também usado para tratar a dor neuropática.
Imipramina	ADT	Não seletiva. Convertida em desipramina.	75-200 mg	Como acima	Como acima	
Nortriptilina	ADT	Seletiva para NE (levemente)	75-150 mg	Como acima	Como acima	Longa duração, menos sedativa.
Clomipramina	ADT	Não seletiva.	50-250 mg	Como acima	Como acima	Também usada em distúrbios de ansiedade.
Fluoxetina	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS)	Altamente seletivos para 5-HT	20-60 mg	"Síndrome serotoninérgica" com IMAO: tremores, hipertermia, rigidez muscular, colapso cardiovascular. Aumentam níveis plasmáticos de ADTs, BZDs e clozapina.	Náuseas, vômito, diarreia, agitação Insônia. Disfunção sexual, anorexia.	
Paroxetina	ISRS	Como acima	20-60 mg	Como acima	Como acima	Melhora no perfil de segurança e diminuição dos efeitos adversos. Também utilizados para o tratamento de desordens de ansiedade e transtornos obsessivos compulsivos.

continua...

FÁRMACO	CLASSE	MECANISMO DE AÇÃO	DOSAGEM DIÁRIA	INTERAÇÕES	EFEITOS ADVERSOS	OBSERVAÇÕES
Sertralina	ISRS	Como acima	50-150 mg	Como acima	Como acima	
Citalopram	ISRS	Como acima	20-60 mg	Como acima	Como acima	
Fenelzina	Inibidores da MAO	Não seletiva Irreversível Ação longa	45-90 mg	Alimentos com tiramina: risco de hipertensão grave. Outras aminas (efedrina, ADT, opióides)	Igual aos tricíclicos. Crises simpáticas com a tiramina da dieta. Agitação e insônia Aumento de apetite.	
Moclobemida	IMAO	Seletiva para MAO-A Inibidor competitivo reversível Ação curta	300-600 mg	Reação à tiramina é rara. Evitar petidina, simpatomiméticos, L – dopa, ISRS.	Náusea Agitação e insônia	Alternativa mais segura que outros IMAO
Venlafaxina	Outros inibidores da recaptação de NE/5-HT	Inibidor fraco e não seletivo.	75-375 mg	IMAOs são contraindicados.	Como os ISRS.	Supostamente de ação mais rápida e de melhor eficácia em pacientes “resistentes ao tratamento”.
Duloxetina	Como acima	Potente inibidor não seletivo. Sem ação sobre os receptores de monoaminas.	60-100 mg	Como acima.	Sedação Tontura Náusea Disfunção sexual Sonolência Perda do apetite.	Usada também no tratamento de incontinência urinária e distúrbios de ansiedade. Para fibromialgia e dor neuropática diabética.
Bupropiona	Inibidores seletivos da recaptação de NE (ISRN)	Inibidor seletivo da recaptação de NE, 5-HT e dopamina.	150-300 mg		Cefaléia Boca seca Agitação Insônia Tremor Superdosagem: risco de crises convulsivas.	Usada na depressão associada à ansiedade. Tratamento da dependência de nicotina.

continua...

FÁRMACO	CLASSE	MECANISMO DE AÇÃO	DOSAGEM DIÁRIA	INTERAÇÕES	EFEITOS ADVERSOS	OBSERVAÇÕES
Maprotilina	ISRN	Inibidor seletivo da recaptção de NE.	25-150 mg		Como os ADT. Superdosagem: efeitos anticolinérgicos e cardiotoxicos graves.	
Reboxetina	ISRN	Como acima	8-12 mg	IMAOs são contraindicados. Não há potencialização com álcool.	Tontura Insônia Efeitos anticolinérgicos	Mais segura e menos efeitos adversos que os ADT.
Mirtazapina	Antagonistas do receptor da Monoamina	Bloqueia receptores alfa-adrenérgico e 5-HT _{2C} .	15-45 mg	IMAOs são contraindicados. Potencializa outros sedativos e o álcool.	Boca seca, sedação (bloqueio H ₁), ganho de peso	Relato de início de ação mais rápido que outros antidepressivos
Trazodona	Como acima	Bloqueia 5-HT _{2A} e 5-HT _{2C} e receptores H ₁ . Fraco inibidor da captura de 5-HT	150-200 mg		Sedação Hipotensão Disritmias cardíacas	Também indicada para dor neurogênica (neuropatia diabética)
Mianserina	Como acima	Bloqueia receptores alfa-adrenérgico, 5-HT _{2A} e H ₁	50-150 mg		Antimuscarínicos e cardiovasculares mais leves que ADT. Pode causar depressão da medula óssea.	Necessário hemogramas.
Agomelatina	Agonista melatoninérgico e antagonista serotoninérgico	Agonista seletivo dos receptores MT ₁ /MT ₂ . Antagonista serotoninérgico 5-HT _{2C}	25-50 mg	Com inibidores potentes do CYP1A ₂ (fluvoxamina, ciprofloxacina).	Cefaléia, náuseas, tontura, fadiga e sedação leve. Não está associado à disfunção sexual, nem ao aumento de peso corporal.	Contra-indicada: insuficiência hepática. Necessário provas de função hepática.

Fonte: a autora (2013).

7 TOLERÂNCIA E SEGURANÇA

Segundo ensaios clínicos, a agomelatina mostrou-se bem tolerada com doses entre 5 e 1200 mg, mas a dose definida como máxima foi de 800 mg baseada em efeitos de tontura postural apresentados com 1200 mg. Ainda não existem dados definitivos sobre a tolerância e segurança da agomelatina durante a gravidez e amamentação e em crianças e adolescentes embora evidências experimentais tenham apontado para uma boa tolerabilidade (Item 5.2) (HOWLAND, 2011). Considerando os problemas de tolerância de outros antidepressivos e os casos de elevada exposição de determinados pacientes, a agomelatina demonstrou ser um fármaco seguro e uma alternativa benéfica para a adesão de pacientes que necessitam de tratamento de longo prazo. A sua boa tolerância foi associada à variabilidade individual na metabolização pelo CYP450 e degradação pelas isoenzimas CYP1A2 e CYP2C9. Um metabólito metoxilado (S-21517) com a mesma afinidade que a agomelatina pelo receptor 5-HT_{2C}, mas com menor afinidade pelos receptores melatoninérgicos (100 vezes menor) foi identificado (ÁLAMO, 2008).

A agomelatina não foi associada à presença pronunciada de efeitos adversos, uma vez que, os principais sintomas relatados pelos pacientes tratados com este fármaco foram: cefaléia, náuseas, tontura, fadiga e sedação leve. No entanto, estes foram transitórios e não necessitaram nenhuma intervenção. Não foram detectadas mudanças significativas em relação ao placebo na presença de sintomas gastrointestinais e na segurança cardiovascular. Não foram observadas mudanças relevantes no peso corporal, na pressão arterial, na frequência cardíaca e na disfunção sexual, (KASPER, 2010; SAN, 2010; SINGH, 2011; BODINAT, 2010) o que, muitas vezes, acaba resultando na interrupção precoce do tratamento.

A absorção do medicamento por via oral foi rápida e completa, com o tempo máximo atingido 1-2 horas após um amplo intervalo de dose única. A agomelatina foi encontrada altamente ligada às proteínas plasmáticas (mais de 95%) na circulação sistêmica (ÁLAMO, 2008). O tempo de meia-vida no plasma é de aproximadamente duas horas e não é afetado pela administração de doses repetidas. Em doses superiores à dose terapêutica (200 mg ou mais) a biodisponibilidade é limitada pelo efeito hepático de primeira passagem. Até 80% do fármaco é eliminado rapidamente na urina com vários metabólitos inativos (SINGH, 2011; WILLIAMS, 2010). Não

foram observadas modificações na absorção e na biodisponibilidade do fármaco relacionadas com a ingestão de alimentos (KASPER, 2010).

Os resultados laboratoriais mostraram um aumento importante das transaminases séricas ALT e AST (três vezes maior que o limite superior do intervalo normal) em 1,1% de pacientes tratados com agomelatina em relação a 0,7% de pacientes que receberam placebo. Contudo, a interrupção do tratamento proporcionou um retorno aos níveis normais, mas é recomendada por precaução a realização de provas de função hepática no início do tratamento, no final da fase aguda, na 12^a semana e nos seis meses de tratamento (KASPER, 2010; SINGH, 2011; BODINAT, 2010). A contraindicação da agomelatina foi estabelecida para pacientes com cirrose ou doença hepática ativa devido à insuficiência hepática provocar um aumento significativo (70-140 vezes) na biodisponibilidade do fármaco. Além disso, deve ser administrada com cautela em pacientes que consomem álcool ou que são tratados com medicamentos associados a risco de lesão hepática. Por outro lado, o tabagismo reduz as concentrações plasmáticas (3-4 vezes) da agomelatina devido à indução do citocromo P450 e isoenzima 1A2, principais responsáveis pela sua metabolização. Os ISRS inibem ambas as vias metabólicas, resultando no aumento da concentração máxima de agomelatina (WILLIANS, 2010).

A agomelatina está indicada para pacientes adultos diagnosticados com transtorno depressivo maior e deve ser iniciada com uma dose terapêutica de 25 mg/ dia em dose única noturna. No entanto, se a resposta clínica for insuficiente a dose pode ser aumentada a 50 mg/ dia uma vez por dia, sem afetar o seu perfil de tolerância e de segurança. Normalmente são avaliados aspectos importantes como a gravidade da doença, a melhoria observada com a dose e os efeitos adversos associados. A duração recomendada do tratamento é de no mínimo seis meses (WILLIANS, 2010).

8 DESCONTINUAÇÃO E PREVENÇÃO DE RECAÍDAS

A depressão é uma doença crônica que requer a necessidade de manutenção do tratamento ativo durante longos períodos. No entanto, muitos pacientes não conseguem a remissão completa do seu quadro clínico e acabam manifestando, em longo prazo, diversos sintomas depressivos residuais, como por exemplo, os sintomas relacionados à alteração dos ritmos circadianos. As alterações no sono, no apetite (com conseqüente modificação do peso) e no desejo sexual não são totalmente controladas com os tratamentos antidepressivos atuais e se manifestam como sintomas residuais frequentes nestes pacientes. Muitas vezes o próprio fármaco utilizado pode ser determinante para a evolução negativa destes sintomas. A incapacidade de alcançar a remissão com a terapia antidepressiva e a presença persistente dos sintomas residuais após o tratamento podem aumentar a probabilidade dos pacientes apresentarem um reestabelecimento do quadro depressivo (HOWLAND, 2011; MOLINA, 2011). Os fármacos antidepressivos precisam ser efetivos, mas sem manifestar efeitos adversos que comprometam a capacidade funcional dos pacientes; devem apresentar baixo risco de interações medicamentosas e alimentares e de síndrome de descontinuação para, dessa forma, prevenir o risco de recaídas.

A descontinuação do tratamento antidepressivo pode acarretar o aparecimento de sintomas, tanto pela retirada súbita, quanto pela redução da dose habitual do medicamento. Estes sintomas têm sido relatados em todas as classes de antidepressivos e, para minimizá-los, é recomendada a redução gradual do medicamento ao final do tratamento. Um estudo que avaliou a possibilidade do aparecimento de sintomas após a interrupção da agomelatina não mostrou nenhuma mudança significativa entre os pacientes que mudaram para o placebo e os que continuaram com a agomelatina. Assim, é possível sugerir que a agomelatina apresenta um menor potencial de aparecimento dos sintomas de descontinuação após a sua interrupção (WILLIAMS, 2010).

Em um estudo que avaliou a prevenção de recaídas durante a fase de continuação do tratamento antidepressivo com agomelatina, foi constatado que os pacientes que recebiam o fármaco obtiveram um percentual de recaída (23,9%) bastante inferior em relação ao placebo (49,9%), e essa vantagem foi mantida

durante até dez meses de tratamento em pacientes com depressão grave (KASPER, 2010; BODINAT, 2010).

9 CONCLUSÃO

A agomelatina é o primeiro fármaco de uma nova classe de antidepressivos que atua por um mecanismo de ação totalmente inovador. Através da sua capacidade de atuar como agonista dos receptores melatoninérgicos (MT1/MT2) e sinergicamente como antagonista dos receptores serotoninérgicos (5-HT_{2C}), tem demonstrado elevada eficácia para o tratamento da depressão. Além disso, possui vantagens em relação aos antidepressivos disponíveis até o momento, como a capacidade de um início do benefício terapêutico em menor tempo e a diminuição dos efeitos adversos em relação às classes terapêuticas já existentes. Estes fatores contribuem para a adesão e conseqüentemente para a satisfação dos pacientes com o seu tratamento, uma vez que, a longa espera pela melhora dos sintomas da depressão e a manifestação de efeitos colaterais como os anticolinérgicos, o ganho de peso e a disfunção sexual, são muitas vezes, responsáveis pela descrença e abandono do tratamento.

A depressão é uma doença que requer especial atenção e cuidado, tanto por parte dos profissionais de saúde; para o seu correto diagnóstico e tratamento, quanto por parte dos familiares e amigos do paciente; para a devida compreensão e apoio. Os sintomas característicos deste distúrbio afetivo podem comprometer anos saudáveis da vida dos doentes, além de ser uma importante causa de incapacidade e morte prematura. Portanto, o tratamento, psicológico e/ou medicamentoso, é fundamental para a recuperação do paciente e para o seu restabelecimento na sociedade e nos vínculos afetivos. Assim, a descoberta de novos fármacos, como a agomelatina, que atuam por diferentes mecanismos de ação e que comprovam a sua eficácia clínica e um bom perfil de tolerância e segurança, é muito importante para avançar na qualidade do tratamento da depressão e no conhecimento exato dos mecanismos que desencadeiam este distúrbio.

REFERÊNCIAS

- ÁLAMO, Cecilio; LÓPEZ-MUÑOZ, Francisco. Depresión y ritmos circadianos: relación farmacológica. El papel de la agomelatina. **Revista de psiquiatría y salud mental**. Barcelona, v. 3, p. 2-11, 2010.
- ÁLAMO, Cecilio; LÓPEZ-MUÑOZ, Francisco; ARMADA, Maria José. Agomelatina: um nuevo enfoque farmacológico en el tratamiento de la depresión com traducción clínica. **Psiqu Biol**, n. 15, n. 4, p. 125-139, 2008.
- AZORIN, J. M.; KALADJIAN, A. Dépression et rythmes circadiens. **L' Encéphale**, v. 2, p. 68-71, 2009.
- BODINAT, Christian de. et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. **Macmillan publishers limited**, v. 9, p. 628-642, Aug. 2010.
- BOGOLEPOVA, A. N. et al. Experience in the use of valdoxan in the treatment of post-stroke depression. **Neuroscience and behavioral physiology**, v. 42, n. 6, p. 556-560, July 2012.
- BOURIN, Michel; MOCAER, Elisabeth; PORSOLT, Roger. Antidepressant-like activity of S 20098 (agomelatine) in the swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. **J psychiatry neurosci**, n. 29, p. 126-133, 2004.
- BRUNTON, Laurence L. et al. **Goodman e gilman: manual de farmacologia e terapêutica**. 11. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2010. 1821p.
- DALTON, E. Jane et al. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. **J. psychiatry neurosci**, n. 25, p. 48-52, 2000.
- DE LUCIA, Roberto et al. **Farmacologia integrada**. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007. 671p.
- FAUCI, Anthony S. et al. **Harrison: medicina interna**. 17. ed. v. II. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2009. 2765p.
- GUARDIOLA-LEMAITRE, B. Agonistes et antagonistes des récepteurs mélatonérgiques: effets pharmacologiques et perspectives thérapeutiques. **Ann Pharm Fr**, Masson, n. 63, p. 385-400, 2005.
- GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 1115p.
- HOWLAND, Robert H. A Benefit-Risk assessment of agomelatine in the treatment of major depression. **Adis data information B V**, n. 34, n. 9, p. 710-731, 2011.

KASPER, Siegfried. Ponencia del Prof. Siegfried Kasper sobre agomelatina: eficacia clínica del primer antidepresivo melatoninérgico. **Revista de psiquiatría y salud mental**. Barcelona, v. 3, p.12-14, 2010.

KATZUNG, Beltram G. **Farmacología básica e clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 991p.

KENNEDY, S. H.; EMSLEY, R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. **European neuropsychopharmacology**, n. 16, p. 93-100, 2006.

MARTINET, Lise; GUARDIOLA-LEMAITRE, Beatrice; MOCAER, Elizabeth. Entrainment of circadian rhythms by S-20098, a melatonin agonist, is dose and plasma concentration dependent. **Pharmacology biochemistry & behavior**, v. 54, n. 4, p. 713-718, 1996.

MARTINEZ, Luis C. Ritmos biológicos, sueño y depression: agomelatina en el tratamiento de la depresión. **Archivos de psiquiatría**. Madrid, v. 72, n. 1-4, p. 28-49, 2009.

MINNEMAN, Kenneth P.; WECKER, Lynn. **Brody: farmacología humana**. 4. ed. Rio de Janeiro: Mosby Elsevier, 2006. 724p.

MOLINA, Luis San et al. Síntomas depresivos relacionados con la alteración de los ritmos circadianos. Concordancia entre la percepción de médicos y pacientes sobre prevalência, impacto clínico y su respuesta a los fármacos antidepresivos actuales. **Revista de psiquiatría y salud mental**, v. 4, n. 1, p. 19-27, 2011.

NETO, José G.; JUNIOR, Miguel Siqueira C.; HUBNER, Carlos von Kraukauer. Escala de depressão de Hamilton (HAM-D): revisão dos 40 anos de sua utilização. **Rev. fac. cienc. méd. sorocaba**, v. 3, n. 1, p.10-14, 2001.

OLIE, Jean Pierre; KASPER, Siegfried. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonist properties, in major depressive disorder. **International journal of neuropsychopharmacology**, n. 10, p. 661-673, 2007.

PAPP, Mariusz et al. Effects of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the Rat. **Neuropsychopharmacology**, n. 28, p. 694-703, 2003.

PITROSKY, B. et al. Organization of rat circadian rhythms during daily infusion of melatonin or S20098, a melatonin agonist. **Am J physiol regulatory integrative comp physiol**, n. 277, p. 812-828, 1999.

RANG, H. P. et al. **Rang e dale: farmacología**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

REETH, Olivier Van et al. Melatonin or a melatonin agonist corrects age-related changes in circadian response to environmental stimulus. **Am J physiol regulatory integrative comp physiol**, n. 280, p. 1582-1591, Jan. 2001.

SALVA, Maria Antonia Quera et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. **International journal of neuropsychopharmacology**, n. 10, p. 691-696, 2007.

SAN, Luis; ARRANZ, Belén. **Agomelatina**: um nuevo enfoque antidepresivo para una remisión de calidad. **Revista de psiquiatría y salud mental**. Barcelona, v. 3, p.15-20, 2010.

SCHMIDT, F. M. Agomelatine in breast milk. **International journal of neuropsychopharmacology**, n. 16, p. 497-499, 2013.

SINGH, Surendra P.; SINGH, Vidhi; KAR, Nilamadhab. Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: meta-analysis and appraisal. **International journal of neuropsychopharmacology**, n. 15, p. 417-428, 2011.

WILLIAMS, R. H. McAllister et al. The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine. **Human psychopharmacology**, n. 25, p. 95-102, 2010.