

## ESTUDO OBSERVACIONAL DO PERFIL DE REAÇÕES ADVERSAS À AGOMELATINA

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

2012

A Orientadora

---

Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes

A orientanda

---

Mélanie Duarte

Dissertação apresentada à  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra  
Para obtenção do Grau de Mestre em  
Farmacologia Aplicada

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes, por uma disponibilidade inigualável, pela preciosa motivação, pela partilha da sua inegável sabedoria e pelos seus ensinamentos constantes. Foi um privilégio ter sido sua orientanda.

À Dr.<sup>a</sup> Maria Helena Costa Neves Correia Amado, pelas suas inúmeras qualidades pessoais e profissionais que fazem dela um alicerce na formação de qualquer estagiário que tenha a sorte de ser orientado por ela, tal como eu fui, e que me incentivam diariamente a ser uma pessoa e uma profissional melhor.

Ao meu colega André, pelas suas incomparáveis qualidade humana e prestabilidade. Sem a sua valiosa ajuda a realização desta dissertação não teria sido possível.

Às minhas colegas Filipa Guerra, Inês Pimentel, Ana Paula Galamba, Elisabete Alves, Carmen Monteiro, Margarida Espírito Santo e Elodie Domingues, por terem contribuído, cada uma à sua maneira, de forma decisiva para a elaboração da presente tese.

Aos meus colegas de todos os dias Sr. Manuel, Rosa Cunha, Andreia Rocha, Susana Ribeiro, Gonçalo Lourenço, Sílvio Timóteo, D. Rosa, D. Fernanda e Filipe André, todos membros da fantástica equipa que é a da Farmácia Luciano e Matos, por toda a compreensão e ajuda que me permitiram abraçar este projeto.

Ao Sr. Engenheiro José Amado, pela sua constante boa disposição.

Aos meus pais, avó, irmã, cunhado e sobrinho, pelo carinho e por aceitarem as minhas ausências forçadas.

Ao David, por todo amor e paciência, pela inestimável ajuda e pela contenção das minhas angústias finais.

A todos os meus amigos, pelo apoio, compreensão e presença contínua, apesar da distância física e geográfica.

A todos... Muito Obrigada!



## RESUMO

A depressão *major* é a forma mais grave de depressão e é um problema de saúde altamente incapacitante. Os fármacos antidepressivos constituem a forma de tratamento dominante, mas associam-se a um leque variável de reações adversas que podem comprometer uma boa adesão à terapêutica e consequente levar a um maior risco de recaída ou recorrência da doença depressiva. A agomelatina distingue-se das outras classes de fármacos antidepressivos pelo seu mecanismo de ação único que parece conferir-lhe um bom perfil de aceitabilidade e segurança. É, porém, necessário obter mais informação sobre o perfil de tolerabilidade da agomelatina, especialmente no contexto da utilização clínica alargada a doentes com características muito díspares quer quanto a comorbilidades quer a outras terapêuticas concomitantes. Neste contexto, procurámos realizar um estudo observacional em doentes previamente tratados ou sob tratamento com agomelatina com o objetivo de avaliar a prevalência de efeitos adversos e a forma como a sua manifestação influencia a adesão à terapêutica.

Para a realização deste estudo foram entrevistados 25 utentes da Farmácia Luciano e Matos, em Coimbra, que adquiriram a agomelatina no período de Agosto de 2010 a Agosto de 2012. Para identificar as reações adversas ao fármaco em estudo e a forma como a sua ocorrência influenciou a adesão a terapêutica, foi aplicado um questionário especificamente desenvolvido para este efeito.

O reduzido número de indivíduos que foi possível incluir neste estudo constituiu uma limitação muito importante com repercussões diretas na análise que foi possível fazer das respostas obtidas. Apesar disto, a análise das respostas recolhidas mostrou que noventa e dois por cento dos inquiridos sentiram efeitos secundários após o início do tratamento com a agomelatina. Não foram reportados efeitos graves, tendo sido os mais referidos a sonolência, dificuldade em adormecer, fadiga, pesadelos/sonhos fora do normal, sensação de aperto no peito, aumento de peso e acordar durante a noite sem conseguir adormecer de novo, todos com uma frequência superior a 30%. Esta elevada prevalência não se refletiu na adesão à terapêutica, uma vez que apenas uma pequena percentagem dos doentes abandonou a terapêutica em consequência da ocorrência de efeitos adversos. O número de efeitos adversos sinalizados foi superior nos elementos de sexo feminino ( $6,17 \pm 6,051$  vs.  $1,43 \pm 0,976$ ,  $P=0,004$ ), sendo a sensação de aperto no peito a única a ser reportada com uma frequência significativamente superior nas mulheres (100% vs. 0%,  $P=0,027$ ). Cerca de 61% dos indivíduos consideraram que os efeitos adversos melhoraram ao longo do decorrer do tratamento, independentemente da dose diária de agomelatina. Não foi observada

relação entre a interrupção da terapêutica motivada por reações adversas e a dose diária de agomelatina. Nos participantes do estudo que concluíram ou interromperam o tratamento por qualquer motivo, os sintomas de descontinuação manifestaram-se de forma pouco significativa.

Apesar das limitações referidas, os resultados deste estudo estão de acordo com os estudos reportados na literatura e sugerem que a agomelatina pode ser uma alternativa útil no tratamento da depressão *major*, graças ao seu perfil de tolerabilidade, mas justifica-se avaliar a prevalência de efeitos secundários e a taxa de adesão à terapêutica através da realização de mais estudos em doentes com comorbilidades e variados perfis farmacoterapêuticos.

**Palavras-chave:** Depressão *major*; Antidepressivos; Agomelatina; Reações adversas; Adesão à terapêutica; Sintomas de descontinuação



## ABSTRACT

Major depressive disorder is the most severe form of depression and is a highly debilitating health problem. Antidepressant drug therapy is the dominant treatment strategy, but is associated with a range of variable side effects that may impair adherence to therapy and consequently lead to a higher risk of relapse or recurrence of depressive illness. Agomelatine is distinguished from other classes of antidepressants by its unique mechanism of action which seems to confer a good safety and tolerance profile. However, it is necessary to obtain more information on the tolerability profile of agomelatine, especially in the context of broad clinical use in patients with very different characteristics, including patients with comorbidities and the use of combination therapies. In this context, we tried to carry out an observational study in patients previously treated or under treatment with agomelatine in order to assess the prevalence of adverse effects and how their expression influences adherence to medication.

For this study we interviewed 25 patients who bought agomelatine at Pharmacy Luciano e Matos, in Coimbra, during the period of August 2010 to August 2012. A questionnaire was developed specifically for this purpose and was used to identify adverse effects and how their occurrence influenced drug therapy adherence. The small number of individuals that we could include in this study was a very important limitation with a direct impact on the analysis of the answers. Nevertheless, the analysis of the collected responses showed that ninety-two percent of the participants reported side effects after initiating treatment with agomelatine. No severe side-effects were reported and the most common included drowsiness, difficulty with falling or staying asleep, fatigue, nightmares/abnormal dreams, chest tightness and weight gain, all with a frequency greater than 30%. Medication adherence was not affected by this high prevalence of adverse drug reactions, since only a small percentage of patients discontinued therapy as a result of adverse effects. The number of adverse events was higher in the female group ( $6,17 \pm 6,051$  vs.  $1,43 \pm 0,976$ ,  $P=0,004$ ), and chest tightness was the only one to be reported with a significantly higher rate in women (100% vs. 0%,  $P= 0,027$ ). Almost 61% of patients alleged that adverse events improved over the course of treatment, regardless of agomelatine dose. No relationship was found between treatment discontinuation due to side effects and dose of agomelatine. In this study, discontinuation symptoms were not significantly reported by participants who had already completed or discontinued treatment for any reason.

Despite the above-mentioned limitations, the results of this study are in agreement with reports in the literature and suggest that agomelatine may be a useful alternative in treating major depression disorder because of its tolerability profile. Nonetheless, further studies in patients presenting comorbidities and various pharmacotherapeutic profiles are required in order to assess the adverse effect burden of agomelatine and the rate of drop outs due to treatment-emergent adverse events. Such knowledge will be valuable to improve the therapeutic usefulness of agomelatine as it will contribute to adjust treatment to individual needs and characteristics.

**Keywords:** Major depressive disorder, Antidepressants; Agomelatine; Adverse events; Medication adherence; Discontinuation symptoms



## ÍNDICE GERAL

	Pág.
I. Introdução.....	I
I.1. Depressão.....	I
I.1.1. Epidemiologia da depressão.....	I
I.1.2. Caracterização da Depressão.....	2
I.1.2.1. Perturbação depressiva <i>major</i> .....	2
I.2. Fisiopatologia da depressão.....	5
I.3. Tratamento da depressão.....	8
I.3.1. Fármacos antidepressivos.....	9
I.4. Mecanismo de ação dos fármacos antidepressivos.....	11
I.4.1. Inibidores da monoaminoxidase.....	11
I.4.2. Inibidores da recaptção de neurotransmissores.....	11
I.4.3. Fármacos com ação mista.....	13
I.4.4. Agonistas dos recetores da melatonina: Agomelatina.....	13
I.5. Perfil de reações adversas dos fármacos antidepressivos.....	15
I.5.1. Inibidores da monoaminoxidase.....	16
I.5.2. Inibidores da recaptção de neurotransmissores.....	17
I.5.3. Fármacos com ação mista.....	19
I.5.4. Agonistas dos recetores da melatonina: Agomelatina.....	19
2. Objetivos.....	22
3. Material e métodos.....	24
3.1. Dados sociodemográficos da região onde se encontra inserida a amostra.....	24
3.2. Seleção da amostra em estudo.....	24
3.3. Instrumento de pesquisa.....	25
3.4. Análise dos dados obtidos.....	26
4. Resultados.....	28
4.1. Caracterização da amostra.....	28
4.1.1. Género.....	28
4.1.2. Idade.....	28
4.1.3. Escolaridade.....	29
4.1.4. Terapêutica farmacológica concomitante.....	30

---

4.2. Frequência e identificação de reações adversas à agomelatina.....	31
4.2.1. Reações adversas graves.....	33
4.3. Interrupção do tratamento com agomelatina motivada por reações adversas.....	34
4.3.1. Dose diária de agomelatina.....	34
4.3.2. Sintomas de descontinuação.....	37
5. Discussão.....	39
6. Conclusões.....	44
7. Referências bibliográficas.....	46
8. Anexos.....	53
8.1. Fluxograma do método de seleção da amostra.....	53
8.2. Questionário aos participantes do estudo.....	54

**ÍNDICE DE TABELAS**

	Pág.
Tabela 4.1.1: Caracterização da amostra segundo a faixa etária.....	28
Tabela 4.1.2: Caracterização da amostra segundo a idade.....	29
Tabela 4.1.3: Caracterização da amostra segundo o grau de escolaridade.....	30
Tabela 4.1.4: Caracterização da amostra de acordo com a existência de terapêutica farmacológica em associação com a agomelatina.....	30
Tabela 4.2.1: Número e percentagem de indivíduos que reportaram cada reação adversa à agomelatina relativamente ao número total de indivíduos que reportaram reações adversas.....	31
Tabela 4.2.2: Número de reações adversas reportadas em função do género dos elementos da amostra .....	33
Tabela 4.2.3: Número de reações adversas reportadas em função da dose diária de agomelatina .....	33
Tabela 4.3.1: Caracterização da amostra quanto à dose diária de agomelatina.....	34
Tabela 4.3.2. Resumo da caracterização dos elementos da amostra e resultados para o objetivo em estudo.....	35
Tabela 4.3.3: Número de indivíduos que não abandonaram a terapêutica devido à ocorrência de reações adversas para cada dose de agomelatina, e respetiva frequência, em função de cada variável considerada.....	36

**ÍNDICE DE FIGURAS**

	Pág.
Figura 1: Transmissão sináptica.....	6
Figura 2: Evolução da doença na depressão.....	8
Figura 4.1.1: Distribuição da amostra segundo o género.....	28
Figura 4.1.2: Distribuição da amostra segundo a faixa etária e o género.....	29
Figura 4.1.3: Distribuição da amostra segundo o grau de escolaridade e o género.....	30
Figura 4.2.1: Distribuição dos elementos da amostra segundo o aparecimento de efeitos secundários após o início da terapêutica com agomelatina.....	31
Figura 4.3.1: Distribuição relativa dos indivíduos que abandonaram a terapêutica como resultado de reações adversas à agomelatina ou por outros motivos, em função do género .....	34

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**5-HT** – 5-Hidroxitriptamina ou serotonina

**ACh** – Acetilcolina

**APA** – American Psychiatric Association

**ATC** – Antidepressivo Tricíclico

**AVAI** – Anos de Vida Ajustados por Incapacidade

**AVI** – Anos Vividos com Incapacidade

**CYP** – Citocromo P450

**DA** – Dopamina

**EMA** – European Medicines Agency

**IMAO** – Inibidor da Monoaminoxidase

**INE** – Instituto Nacional de Estatística

**ISRN** – Inibidor Seletivo da Recaptação da Noradrenalina

**ISRS** – Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina

**ISRSN** – Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina

**MAO** – Monoaminoxidase

**NA** – Noradrenalina

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**RCM** – Resumo das Características do Medicamento

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**SNP** – Sistema Nervoso Periférico



## I. INTRODUÇÃO

### I.1 Depressão

#### I.1.1 Epidemiologia da depressão

A depressão é um transtorno mental comum que afeta mais mulheres do que homens, surgindo normalmente em idades jovens<sup>1</sup>, e manifesta-se com humor deprimido, perda de interesse ou de prazer, sentimento de culpa ou baixa autoestima, alterações a nível do sono ou do apetite, falta de energia e dificuldade de concentração. Estes problemas podem tornar-se crónicos ou recorrentes e levar a prejuízos substanciais na capacidade de um indivíduo cuidar de si ou das suas responsabilidades diárias e, no pior dos cenários, ao suicídio.<sup>2</sup>

A depressão é uma das patologias que mais sobrecarrega a nossa sociedade, sendo previsível um incremento desse peso no futuro.<sup>3</sup>

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão era responsável, em 2000, pelo maior número de Anos Vividos com Incapacidade (AVI), e era a quarta maior causa de tempo de vida saudável perdido, medido em Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (AVAI). Esta é uma medida de sobrecarga de doença que reflete tanto a morbilidade como a mortalidade gerada por essa doença.<sup>3</sup>

O European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project, um estudo realizado em seis países europeus (Bélgica, França, Alemanha, Itália, Holanda e Espanha), reportou que 25% dos inquiridos referiram a ocorrência de qualquer distúrbio mental ao longo da vida, 14% experimentaram uma patologia do humor, e 12,8% sofreram de depressão *major*, ocupando esta o primeiro lugar, como doença mental simples.<sup>4</sup>

Segundo um estudo mais recente que envolveu os 27 países da União Europeia, a Islândia, Noruega e Suíça, num total de 30 países europeus, estima-se que, a cada ano, 38,2% da população europeia sofre de um distúrbio mental, o que corresponde a 164 800 000 pessoas afetadas. Os transtornos mais frequentes são as patologias da ansiedade (14%), insónia (7%) e a depressão *major* (6,9%), o que corresponde, neste último caso, a um total de 30 300 000 pessoas afetadas.<sup>5</sup>

Em 2020, espera-se que a depressão atinja a segunda posição a nível mundial em termos de AVAIs calculados para todas as idades e em ambos os sexos<sup>2</sup>, o que demonstra claramente que a depressão é o problema de saúde mais incapacitante e que maior sobrecarga inflige em todo o mundo.<sup>6</sup>

## 1.1.2 Caracterização da depressão

A doença depressiva pode apresentar-se de diversas formas, sendo algumas episódicas e outras crónicas, o que leva a que os tratamentos se possam prolongar indefinidamente. Todas elas têm sintomas em comum, mas podem ser diferenciadas pelo tipo, gravidade e duração desses mesmos sintomas.<sup>7</sup>

As perturbações depressivas, englobadas nas perturbações do humor, juntamente com as perturbações bipolares e outras duas perturbações baseadas na etiologia (isto é, perturbação devida a uma condição médica geral e perturbação induzida por substância), dividem-se em três tipos: perturbação depressiva *major*, perturbação distímica e perturbação depressiva sem outra especificação. As perturbações bipolares distinguem-se das depressivas pelo facto das oscilações do humor não serem sempre na mesma direção, pois nestes casos existe história de episódio maníaco, misto ou hipomaníaco.<sup>8</sup>

Na depressão *major*, a forma mais grave de depressão, é característica a alteração persistente do humor e/ou ausência de prazer nas atividades habituais (dependendo do sistema de classificação utilizado), estando também presentes os transtornos físicos, com alterações significativas do ritmo do sono e do apetite, reduções do vigor e da libido, alterações do ritmo circadiano, da temperatura corporal e de algumas funções endócrinas.<sup>1</sup>

Sendo, em muitos aspetos, semelhante à depressão *major*, a distimia distingue-se pela menor intensidade dos sintomas e pela sua persistência durante pelo menos 2 anos, durante mais de metade dos dias.<sup>7,8</sup>

Pensa-se que um diagnóstico precoce e o seu respetivo tratamento podem mitigar as consequências da depressão na educação, carreira e relações interpessoais.<sup>9</sup>

Os dois sistemas de classificação atualmente mais utilizados na prática clínica e pesquisa são o DSM-IV, da American Psychiatric Association (APA), e a ICD-10, da OMS.<sup>8,10</sup>

### 1.1.2.1 Perturbação depressiva *major*

A perturbação depressiva *major* pode ter início em qualquer idade, sendo a sua evolução variável. Em alguns casos, os episódios são isolados e separados por muitos anos sem nenhum sintoma depressivo. No entanto, podem manifestar-se conjuntos de episódios, ou episódios cada vez mais frequentes com o aumento da idade. Após a ocorrência de um episódio depressivo *major* único, cerca de 50 a 60% dos doentes com perturbação depressiva *major* desenvolve um segundo episódio.<sup>8</sup>

A perturbação depressiva *major* é caracterizada por um ou mais episódios depressivos *major* cuja característica essencial é, segundo o DSM-IV, um período de pelo menos duas semanas durante o qual existe humor depressivo, durante a maior parte do dia, ou perda de interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades durante a maior parte do dia, quase todos os dias.

Para que se possa proceder à caracterização de um episódio depressivo *major*, para além de um dos dois sintomas já referidos, devem estar presentes há pouco tempo pelo menos quatro dos seguintes sintomas, ou ter piorado de forma significativa relativamente ao estado do doente antes do episódio: diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias ou alterações significativas do peso corporal (por exemplo, uma alteração de mais de 5% do peso num mês), quer tenha havido diminuição sem realização de dieta ou aumento; perturbações do sono, com insónia ou hipersónia, sendo a insónia a meio da noite a manifestação mais comum; alterações psicomotoras quase diárias, com agitação ou inibição, observáveis por outros; diminuição da energia, cansaço e fadiga, quase todos os dias; sentimentos de desvalorização pessoal ou culpa excessiva ou inapropriada, quase todos os dias; dificuldades de concentração ou em tomar decisões, quase todos os dias; e por último, pensamentos recorrentes a propósito da morte, planos, ideação ou tentativas suicidas. Para que estes sintomas possam ser considerados, devem ser responsáveis por um mal-estar clinicamente significativo, não podem ser provocados pelo efeito direto de uma substância ou de um estado físico geral, nem ser resultado da perda de um ente querido, caso esta tenha ocorrido há menos de dois meses.

Nos Critérios de Diagnóstico para a Investigação da ICD-10, os sintomas mencionados são os mesmos. No entanto, os sentimentos de desvalorização pessoal e a culpa excessiva ou inapropriada são considerados sintomas distintos, o que perfaz um total de dez sintomas.

A caracterização da gravidade do episódio depressivo *major* é diferente consoante o sistema de classificação escolhido. Segundo a ICD-10, a gravidade depende do número e do tipo de sintomas presentes pois, para caracterizar um episódio depressivo ligeiro a moderado, devem estar presentes dois destes três sintomas: humor depressivo, perda de interesse ou prazer e diminuição de energia, sendo que no ligeiro devem estar presentes no mínimo quatro sintomas e no moderado devem ser assinalados pelo menos seis. Para que o episódio seja classificado como grave, devem estar presentes no episódio os três sintomas referidos, num conjunto de pelo menos oito sintomas. Relativamente ao sistema de classificação do DSM-IV, esta caracterização também é baseada no número de sintomas

definidos nos critérios, mas também na sua intensidade e no grau de mal-estar e limitação funcional.

## I.2 Fisiopatologia da depressão

Em todos os doentes, o quadro clínico de depressão varia de um episódio depressivo *major* para outro, o que sugere que a perturbação depressiva *major* pode ter uma causa subjacente comum, apesar do perfil sintomatológico variável.<sup>9</sup> Neste caso, os perfis de sintomas clinicamente evidentes podem resultar de diferentes padrões de anomalias a nível dos neurotransmissores, em diferentes regiões do cérebro.<sup>11</sup>

Por definição, um neurotransmissor é uma substância química presente num determinado neurónio, que através da produção de potenciais de ação, pode ser libertada para estimular ou inibir a produção de potenciais de ação noutra neurónio. Estas conexões interneuronais fazem-se através das sinapses, que são essencialmente constituídas pelo terminal pré-sináptico, pela fenda sináptica e pela membrana pós-sináptica.<sup>12,13</sup>

Os terminais pré-sinápticos contêm vesículas sinápticas, que por sua vez contêm neurotransmissores, e cada potencial de ação que atinge o terminal pré-sináptico resulta na libertação do neurotransmissor na fenda sináptica. Aqui, o neurotransmissor difunde-se rapidamente e liga-se de forma reversível a recetores específicos da membrana pós-sináptica, o que provoca uma resposta, como a produção de um potencial de ação. Existem também alguns recetores nas membranas pré-sinápticas, embora em concentrações inferiores. As moléculas de recetor têm um elevado grau de especificidade, pelo que apenas os neurotransmissores ou substâncias estreitamente relacionadas conseguem ligar-se normalmente aos seus recetores. Para alguns tipos de neurotransmissores, existe mais de um tipo de recetor, pelo que podem ser inibidores ou estimuladores, consoante o tipo de recetor e o efeito deste na permeabilidade da membrana pós-sináptica. Após a sua libertação na fenda sináptica, o efeito do neurotransmissor pode ser suspenso de várias formas: pode ser inativado por uma enzima, retomado pelo terminal pré-sináptico ou difundido na fenda sináptica.<sup>12,13</sup>

A acetilcolina (ACh) foi o primeiro neurotransmissor a ser identificado. Encontra-se distribuída de forma heterogénea no sistema nervoso central (SNC), e os fármacos capazes de modificar as suas ações na periferia também induzem alterações a nível do SNC. A maior parte de ACh neuronal encontra-se armazenada em vesículas sinápticas, e a sua libertação ocorre por exocitose, quando há ativação nervosa. Existem dois tipos de recetores colinérgicos: os nicotínicos, que são ativados pela nicotina e bloqueados pela  $\delta$ -tubocurarina, e os muscarínicos, que têm a muscarina como agonista e a atropina como antagonista clássico.<sup>12</sup> A inativação da ACh é feita pela acetilcolinesterase, que a decompõe em ácido

acético e colina. Esta é então transportada de volta ao terminal pré-sináptico, onde é utilizada para ressintetizar ACh (Fig. 1, A).<sup>13</sup>

A dopamina (DA), noradrenalina (NA) e serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) são as catecolaminas do SNC, sendo que os processos enzimáticos necessários à sua síntese são idênticos aos que se observam no sistema nervoso periférico (SNP). A tirosina hidroxilase e a descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos são as enzimas intervenientes na síntese da DA, a partir da qual se completa a síntese da NA, por ação da dopamina  $\beta$ -hidroxilase. A NA, por sua vez, dá origem à adrenalina, através da feniletanolamina *N*-metiltransferase. A inativação dos três mediadores é feita através da sua captação por neurónios pré e pós-sinápticos, e por células gliais. Quando se trata do neurónio pré-sináptico, a amina captada pode ser de novo incorporada nas vesículas sinápticas aí existentes, possibilidade esta que não existe no neurónio pós-sináptico. Mas, na maioria das vezes tal não acontece, sendo a amina metabolizada pela enzima monoaminoxidase (MAO) (Fig. 1, B). Esta pode apresentar-se sob a forma de duas isoenzimas, a MAO-A e a MAO-B. No terminal pós-sináptico, a metabolização das três catecolaminas pode ser feita pela MAO-A e/ou MAO-B, consoante a área cerebral em que ocorre. Se as células gliais forem as responsáveis pela captação do neurotransmissor, pode ainda ser a enzima catecol-*O*-metiltransferase (COMT) a degradá-lo, isoladamente ou em conjunto com a MAO. Embora em menor escala, o neurotransmissor libertado também pode ser inativado através da sua remoção para a circulação sanguínea.<sup>12</sup>

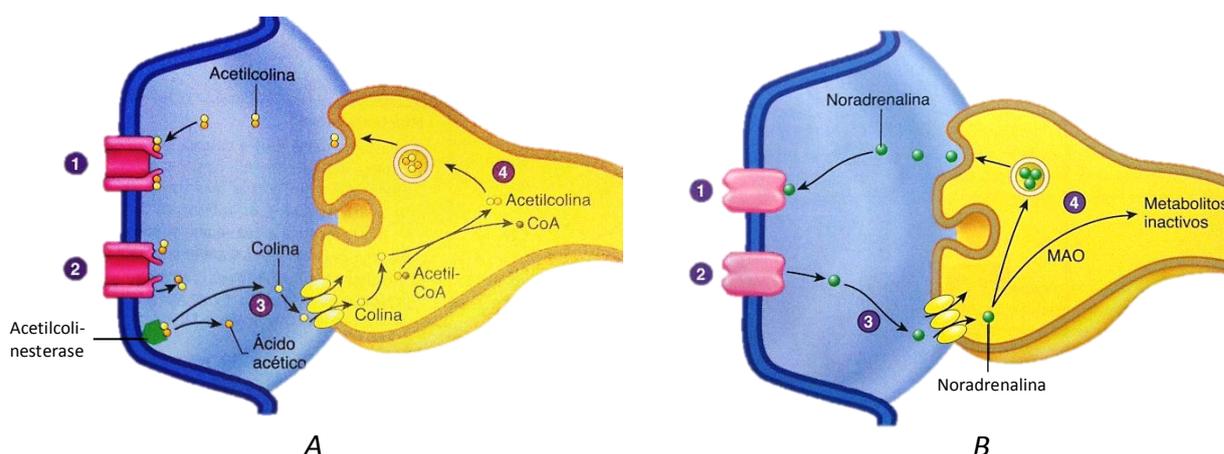


Fig. 1 Transmissão sináptica [adaptado de Ref. (13)]. **A** Em 1, as moléculas de ACh ligam-se aos seus receptores. Em 2 as moléculas de ACh desligam-se dos seus receptores. Em 3, a ACh é decomposta pela acetilcolinesterase em ácido acético e colina, evitando assim que se volte a ligar aos seus receptores. A colina é captada pelo terminal pré-sináptico. Em 4, a colina é utilizada para sintetizar novas moléculas de ACh, que são rearmazenadas em vesículas sinápticas. **B** Em 1, a NA liga-se ao seu receptor. Em 2, a NA desliga-se do seu receptor. Em 3, a NA é captada pelo terminal pré-sináptico, evitando assim que se volte a ligar ao seu receptor. Em 4, a NA é decomposta pela MAO ou rearmazenada em vesículas sinápticas.

O conhecimento atualmente existente da depressão surgiu na segunda metade do século XIX, apesar de a sua descrição poder ser rastreada até ao tempo de Hipócrates. Uma das formas de investigar a depressão baseia-se no estudo dos efeitos dos medicamentos antidepressivos. De facto, a sua descoberta, na década de 50, revolucionou a compreensão dos neurotransmissores e dos seus recetores.<sup>14</sup>

Em 1965, foi proposta por Schildkraut a hipótese das monoaminas, que representa a principal teoria bioquímica da depressão. Segundo esta, a depressão é causada por um défice funcional das monoaminas transmissoras (noradrenalina e/ou serotonina) em certos locais do cérebro. A capacidade de fármacos antidepressivos conhecidos facilitarem a transmissão monoaminérgica e a de outros causarem depressão, como por exemplo a reserpina que provoca depressão ao reduzir as reservas de NA, esteve na base do desenvolvimento da teoria.<sup>15</sup> No entanto, três décadas de investigação levaram à descoberta de várias falhas e limitações nesta teoria.<sup>16</sup>

Desde então, vários outros fatores, tais como o *stress*, as alterações a nível dos neuropeptídeos, as anomalias nos ritmos biológicos circadianos, os agentes infecciosos, a ativação de mediadores inflamatórios a nível do SNC, a predisposição genética e as influências ambientais têm sido estudados.<sup>9,16</sup> Mas, pelo facto da depressão *major* ser uma doença complexa, a compreensão da sua biologia fundamental continua a ser um problema científico desafiante e de uma relevância clínica enorme.<sup>17</sup> A farmacogenética e a farmacogenómica têm sido ferramentas utilizadas por vários grupos a nível mundial na procura de polimorfismos genéticos úteis na previsão da resposta ao tratamento com antidepressivos e na identificação de novos alvos terapêuticos.<sup>14</sup>

### 1.3 Tratamento da depressão

A terapia eletroconvulsivante (TEC) encontra-se descrita desde 1937<sup>14</sup>, e consiste no tratamento de primeira linha em doentes que padecem de depressão *major* grave com quadros psicóticos, com atraso psicomotor ou que são resistentes à terapêutica farmacológica.<sup>18</sup>

Os medicamentos antidepressivos surgiram nos finais da década de 50 do século XX, e atuam primariamente através da alteração da concentração de neurotransmissores na fenda sináptica. Estes fármacos permitem uma recuperação muito mais rápida e eficaz do processo depressivo<sup>7</sup>, e constituem a forma de tratamento dominante na depressão *major*.<sup>19</sup>

A psicoterapia estruturada, como por exemplo a terapia cognitivo-comportamental, consiste numa ferramenta muito útil, tanto isoladamente como em associação com a terapêutica farmacológica, dependendo da severidade do caso em questão.<sup>14</sup> A associação das duas terapêuticas pode aumentar a resposta ao tratamento, reduzir o risco de recaída, aumentar a qualidade de vida e a adesão à farmacoterapia.<sup>20</sup>

O tratamento da depressão divide-se em três fases: a fase aguda, a fase de continuação e a fase de manutenção, que acompanham o desenvolvimento e a progressão da doença depressiva, conforme ilustrado na Fig. 2.



Fig. 2 Evolução da doença na depressão [adaptado de Ref. (1)]. Na **fase aguda**, existe uma *resposta* clínica que culmina na *remissão*. Quando esta é conseguida, é iniciada a **fase de continuação**, que idealmente evolui para a *recuperação funcional*, e cujo principal objetivo é a prevenção de uma eventual *recaída*, antes de conseguida a *recuperação funcional*. A **fase de manutenção** continua até completa *recuperação funcional*, de modo a diminuir o risco de *recorrência*, em que a doença volta a manifestar-se.

Na fase aguda, existe habitualmente uma resposta clínica que culmina na remissão, que é um estado em que os sinais e sintomas são mínimos ou inexistentes, sem no entanto haver uma recuperação funcional completa.<sup>1</sup> Esta fase tem normalmente uma duração de seis a dez semanas, período durante o qual o doente deve ser avaliado pelo seu médico todas as semanas ou duas vezes por mês, até que seja conseguida uma melhoria significativa.<sup>9</sup> É da máxima importância que o doente, antes de iniciar o tratamento, seja alertado para o facto do aparecimento do efeito terapêutico não ser imediato. O desconhecimento desta realidade pode levar a que considere o tratamento ineficaz, e conseqüentemente ao abandono da terapêutica.<sup>7</sup>

Uma vez conseguida a remissão, segue-se a fase de continuação que, numa situação ideal, evolui para uma recuperação funcional, caracterizada pela presença de um estado estável com sinais e sintomas mínimos ou inexistentes<sup>1</sup>, durando geralmente entre seis a nove meses.<sup>9</sup> O objetivo principal desta fase reside na prevenção de uma eventual recaída, em que ocorre o reaparecimento ou o agravamento dos sinais e sintomas, antes de conseguida a recuperação.<sup>1</sup>

A fase de manutenção continua até à completa remissão de sinais e sintomas, de modo a diminuir o risco de uma recorrência futura, em que surgem sinais e sintomas após se ter conseguido a recuperação funcional<sup>1</sup>. Este risco é reduzido em dois terços se esta fase tiver uma duração de doze a trinta e seis meses<sup>21</sup>. Aqui, a tolerabilidade do doente à farmacoterapia assume especial relevância, uma vez que afeta a sua adesão ao tratamento, devendo ser considerada uma consulta médica de três em três ou de seis em seis meses, enquanto estiver a tomar medicamentos.<sup>9</sup>

O sucesso de um tratamento antidepressivo a longo prazo da depressão *major* não deve ser visto apenas como resultado dos seus efeitos cumulativos em cada fase da doença, mas também como o balanço entre a sua eficácia e a sua tolerabilidade e segurança, em vez que a não-adesão à farmacoterapia continua a ser um obstáculo da maior relevância à obtenção dos resultados pretendidos.<sup>22</sup>

### **1.3.1 Fármacos antidepressivos**

Um grande número de estudos demonstrou que os fármacos antidepressivos são eficazes no tratamento de episódios depressivos agudos em adultos. O objetivo do tratamento agudo deve ser sempre a remissão completa do episódio, e não apenas uma melhoria parcial, objetivo este que pode ser atingido se os tratamentos disponíveis forem

usados convenientemente. Após a remissão, o tratamento deve ser continuado pelo menos durante 6 meses, uma vez que o risco de recaída é muito elevado se o tempo de tratamento for mais curto.<sup>23</sup>

Apesar de possuírem estruturas químicas e mecanismos de ação diferentes, todos os fármacos antidepressivos têm a capacidade de modificar a concentração de neurotransmissores a nível da fenda sináptica.<sup>7</sup>

Em virtude de existirem, atualmente, numerosos fármacos antidepressivos, a sua classificação torna-se mais útil se for feita com base no seu mecanismo de ação – classificação funcional – e não na sua estrutura – classificação estrutural.<sup>24</sup> Podem então ser classificados da seguinte forma: (1) inibidores da MAO, (2) inibidores da recaptção de neurotransmissores, (3) fármacos com ação mista e (4) agonistas dos recetores da melatonina, cujo único representante é a agomelatina.

No momento da seleção da terapêutica, dada a grande variedade de fármacos antidepressivos potencialmente eficazes, devem ser tidas em consideração as características destes e as do doente. Quando, por exemplo, as queixas predominantes envolvem insónia, ansiedade e inquietação, poder-se-á recorrer a fármacos com ação sedativa.<sup>7</sup> A melhoria sintomática da depressão pode facilitar o processo de recuperação funcional, e consequentemente reduzir os níveis de incapacidade, ajudando assim a prevenir possíveis complicações relacionadas com a doença.<sup>25</sup> Em indivíduos mais idosos, a escolha deve incidir em medicamentos com um perfil de reações adversas favorável, sendo sensato optar por fármacos desprovidos de ação parassimpaticolítica.<sup>7</sup> Em pessoas que sofrem de doenças comuns em idades mais avançadas, como por exemplo o glaucoma, a hipertrofia prostática e as arritmias cardíacas, aqueles tornam-se mais seguros uma vez que não provocam aumento da pressão intraocular, retenção urinária ou alterações do ritmo cardíaco, não levando assim ao agravamento da condição pré-existente.<sup>7</sup>

## I.4 Mecanismo de ação dos fármacos antidepressivos

### I.4.1 Inibidores da MAO

Os inibidores da MAO (IMAOs) foram os primeiros fármacos a demonstrar atividade clínica no tratamento da depressão. A inibição da MAO resulta no aumento rápido e mantido da concentração de 5-HT, NA e DA na fenda sináptica, sendo a 5-HT a mais afetada, e a DA a que sofre menor alteração.<sup>7,15</sup> Os primeiros IMAOs eram bloqueadores irreversíveis e não seletivos das MAOs do tipo A e B, o que os tornava incompatíveis com numerosos outros fármacos, devido à sua capacidade de bloquear enzimas microssomais hepáticas indispensáveis para a metabolização de fármacos.<sup>7</sup> Para além disto, os doentes eram obrigados a fazer uma dieta baixa em tiramina, de forma a evitar crises hipertensivas.<sup>9</sup>

Em Portugal, existem dois fármacos pertencentes a esta classe, a moclobemida e o pirlindol, ambos inibidores seletivos e reversíveis da MAO do tipo A.<sup>26,27</sup> Esta característica é responsável pela quase inexistência de interação com outros medicamentos e alimentos ricos em tiramina.<sup>7</sup>

### I.4.2 Inibidores da recaptção de neurotransmissores

Os antidepressivos tricíclicos (ATCs), assim chamados devido à estrutura química com três anéis dos seus principais representantes, foram introduzidos há mais de 50 anos. Estes agentes, entre os quais a imipramina, amitriptilina, nortriptilina, trimipramina, clomipramina e dosulepina levam a um aumento da NA e da 5-HT, assim como da DA, mas em menor escala, por bloqueio da sua recaptção neuronal. A maprotilina não é um composto tricíclico (é um composto tetracíclico), mas apresenta características farmacodinâmicas e uma utilização terapêutica muito semelhantes. Sendo comprovadamente eficazes no tratamento da depressão *major*, apresentam no entanto um perfil de reações adversas desfavorável uma vez que, para além do que já foi descrito, bloqueiam recetores muscarínicos, histaminérgicos (H<sub>1</sub>) e  $\alpha$ -1 adrenérgicos.<sup>7</sup>

Em virtude de possuírem uma menor toxicidade e uma eficácia e curso temporal similares, os antidepressivos de segunda geração têm vindo a substituir gradualmente os antidepressivos tricíclicos e os IMAOs.<sup>28</sup> Este grupo de fármacos mais recentes engloba os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), os inibidores seletivos da recaptção da noradrenalina (ISRNs), os inibidores seletivos da recaptção da serotonina e

noradrenalina (ISRSNs), os inibidores da recaptação da dopamina e outros com ação mista. Estes últimos fármacos, com ação mista, serão posteriormente abordados de forma individualizada, no ponto 1.4.3. No entanto, apesar da heterogeneidade deste grupo de antidepressivos de segunda geração, vários estudos demonstraram que não existem diferenças substanciais na sua eficácia, para o tratamento da depressão *major*, não podendo, no entanto, ser considerados fármacos iguais. Existem diferenças a nível do início da ação terapêutica e da incidência de alguns efeitos adversos, o que pode ser determinante na escolha do fármaco para determinado doente.<sup>28</sup>

Os ISRSs atualmente disponíveis em Portugal são: a fluoxetina, a paroxetina, a sertralina, a fluvoxamina, o citalopram e o escitalopram. Estes fármacos bloqueiam preferencialmente a recaptação da 5-HT, ocupando 70 a 80% dos seus transportadores. Apesar de partilharem o mesmo mecanismo de ação, diferem de forma significativa no que diz respeito a parâmetros farmacocinéticos, o que pode influenciar o esquema posológico e a duração de eventuais efeitos adversos, e consequentemente a adesão à terapêutica por parte do doente.<sup>7</sup> Apesar dos ISRSs apresentarem uma menor eficácia do que os ATCs no tratamento da depressão *major*, são mais eficazes no tratamento da depressão bipolar, uma vez que os ATCs podem despoletar mania ou hipomania.<sup>29</sup>

A reboxetina é o único ISRN comercializado em Portugal. Caracteriza-se por ser um inibidor potente e altamente seletivo da recaptação da noradrenalina, o que proporciona um aumento da disponibilidade deste neurotransmissor na fenda sináptica e uma modificação da transmissão noradrenérgica. Para além disto, ainda tem um fraco efeito na recaptação da 5-HT, mas não afeta a captação da dopamina.<sup>30</sup> A reboxetina apresenta uma eficácia semelhante à dos ATCs e ISRSs.<sup>31</sup>

Os ISRSNs são a duloxetina, milnacipram e a venlafaxina, e distinguem-se dos ATCs pela inexistência de ações parassimpaticolítica, anti-histamínica e antiadrenérgica<sup>7</sup>, pois bloqueiam os transportadores das monoaminas de forma mais selectiva.<sup>9</sup> Algumas evidências sugerem que estes medicamentos, capazes de modular a 5-HT e a NA, podem ser mais eficazes que os ISRSs no tratamento da depressão *major*.<sup>32</sup>

A bupropiona tem como principal mecanismo de ação a inibição da recaptação da dopamina, inibindo também a recaptação da noradrenalina e da 5-HT, embora fracamente.<sup>7</sup> A sua eficácia é geralmente semelhante à dos ATCs<sup>31</sup> e ISRSs<sup>33</sup>, estando associada a uma menor incidência de reações adversas do que estes.<sup>33</sup>

### I.4.3 Fármacos com ação mista

Neste grupo de fármacos com ação mista estão incluídos a trazodona, a mianserina e a mirtazapina.

O mecanismo de ação da trazodona envolve a inibição da recaptção da 5-HT e o bloqueio dos recetores pós-sinápticos 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> e histamínicos.<sup>7</sup> Este medicamento tem sido utilizado de forma generalizada como substituto das benzodiazepinas, graças à sua eficácia ansiolítica e efeito normalizador do sono na depressão.<sup>34</sup>

A mianserina, por sua vez, atua aumentando a neurotransmissão noradrenérgica, através da inibição da recaptção da NA e do bloqueio dos recetores pré-sinápticos  $\alpha_2$  que, quando são estimulados, levam à interrupção da libertação de neurotransmissores.<sup>7,35</sup> Também foram encontradas interações com recetores da 5-HT.<sup>35</sup>

A mirtazapina exerce a sua ação única e específica nos sistemas noradrenérgicos e serotoninérgicos.<sup>36</sup> Ao bloquear os recetores  $\alpha_2$  adrenérgicos, promove o aumento da libertação de NA e 5-HT. O aumento do número de moléculas de NA daí resultante, que leva a um aumento da frequência de disparo neuronal, e o bloqueio competitivo dos recetores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> e 5-HT<sub>3</sub> contribuem para o aumento da neurotransmissão 5-hidroxitriptaminérgica.<sup>7,9,37</sup> A mirtazapina também tem elevada afinidade para os recetores H<sub>1</sub> da histamina, ao contrário do que acontece com os recetores muscarínicos e dopaminérgicos, para os quais tem baixa afinidade.<sup>7</sup>

### I.4.4 Agonista dos recetores da melatonina: Agomelatina

A agomelatina é um análogo sintético da hormona melatonina<sup>25</sup> e distingue-se das outras classes de fármacos antidepressivos pelo seu mecanismo de ação único, ao ter como alvos principais os recetores melatonérgicos MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub> e os recetores serotoninérgicos 5-HT<sub>2C</sub>. A agomelatina tem uma ação agonista potente sobre os primeiros, e propriedades antagonistas sobre os segundos.<sup>37</sup> É o primeiro antidepressivo desenvolvido para combater os ritmos biológicos alterados, associados aos estados depressivos, e também o primeiro a ter um mecanismo de ação não-monoaminérgico<sup>38</sup>, pois não mostra ter afinidade para recetores muscarínicos, histaminérgicos, adrenérgicos, dopaminérgicos nem para quaisquer transportadores de monoaminas.<sup>39</sup>

A melatonina, que representa a substância sincronizadora endógena mais importante<sup>40</sup>, é uma hormona sintetizada pela glândula pineal. Esta, sob o comando do sistema nervoso,

controla os ritmos circadianos e as alterações sazonais dos mamíferos, através da melatonina<sup>41</sup>, que atua por estimulação dos recetores MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub>.<sup>42,43</sup> A depressão *major* afeta o comportamento e o padrão de sono.<sup>38</sup> De facto, 90% dos doentes com depressão sofrem de alterações a nível da qualidade do sono, o que afeta a sua funcionalidade durante o dia<sup>44</sup>, sendo muitas vezes este o motivo que os leva a procurar ajuda médica.<sup>45</sup> Estas alterações relacionam-se com a secreção de melatonina em horários que não correspondem ao fisiológico<sup>46</sup>, estando descritas alterações a nível da temperatura corporal, sistema endócrino e outros parâmetros biológicos.<sup>47</sup> No entanto, a melatonina não parece ser suficiente para conseguir uma eficácia antidepressiva robusta.<sup>48</sup> Em comparação com esta, a agomelatina tem um tempo de semivida superior e uma maior afinidade para os recetores MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub> localizados no SNC e em outras áreas cerebrais envolvidas na fisiopatologia da depressão, tais como o córtex cerebral, hipocampo, amígdala e tálamo.<sup>48,49</sup>

O antagonismo dos recetores 5-HT<sub>2C</sub>, que resulta num aumento dos níveis extracelulares de DA e NA no córtex frontal<sup>50</sup>, contribui para as ações antidepressivas e ansiolíticas da agomelatina, favorece a sincronização circadiana e a qualidade do sono, ao mesmo tempo que preserva a função sexual.<sup>38,51</sup>

## 1.5 Perfil de reações adversas dos fármacos antidepressivos

Entende-se por reação adversa qualquer reação nociva e involuntária a um medicamento, que ocorra com doses geralmente utilizadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou recuperação, correção ou modificação de funções fisiológicas. As reações adversas são consideradas graves quando conduzem à morte, põem a vida em perigo, requerem a hospitalização ou o seu prolongamento, conduzem a incapacidade persistente ou significativa ou envolvem uma anomalia congénita.<sup>52</sup>

Os fármacos antidepressivos são responsáveis por um leque variável de reações adversas uma vez que, para além de atuarem nos alvos moleculares diretamente responsáveis pelo seu efeito terapêutico, também atuam em alvos secundários.<sup>37</sup> Este facto pode ter implicações tanto na segurança do doente, como na sua tolerância ao tratamento.<sup>53</sup> Aqui, o desconforto e angústia provocados pelos efeitos secundários podem comprometer uma boa adesão à terapêutica por parte dos doentes<sup>53,54</sup>, sendo que esta constitui um pré-requisito fundamental para que possam beneficiar dos efeitos terapêuticos da farmacoterapia, tanto na fase aguda como na fase de manutenção.<sup>21,55</sup> Existe evidência de que um perfil desfavorável de reações adversas, assim como o medo da síndrome de descontinuação aquando da interrupção do tratamento, pode levar à descontinuação da terapêutica<sup>56</sup>, o que pode por sua vez resultar num maior risco de recaída ou recorrência da doença depressiva.<sup>53</sup> A utilização de antidepressivos com uma incidência nula ou muito baixa de sintomas de descontinuação pode ser vantajosa em doentes que não tomam os seus medicamentos de forma regular ou que já experimentaram tais sintomas em terapêuticas anteriores.<sup>57</sup>

Entre as reações adversas mais relatadas, que incluem insónia, sonolência e cansaço<sup>58</sup>, o ganho ponderal e a disfunção sexual são as que mais incomodam<sup>54</sup>, sendo bastante comuns.<sup>56,59,60</sup> Ao ganho ponderal está associado um maior risco de doenças associadas à obesidade, tais como a diabetes mellitus, hipertensão e doença coronária.<sup>60</sup> A disfunção sexual é associada à depressão *major* não tratada, e é ainda mais prevalente durante a terapêutica antidepressiva.<sup>59</sup> O tratamento com antidepressivos, particularmente os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), é associado a disfunção sexual adicional, incluindo efeitos adversos na excitação e orgasmo<sup>61,62,63</sup>, o que frequentemente resulta numa fraca adesão ao tratamento.<sup>64,65</sup> Uma vez que os doentes que tomam antidepressivos parecem relutantes em reportar efeitos secundários de cariz sexual, os médicos devem estar atentos a uma possível presença de disfunção sexual, sobretudo nas

mulheres.<sup>66</sup> A presença de queixas gastrointestinais é outro fator que por vezes resulta no abandono prematuro do tratamento.<sup>53</sup>

Foi realizado, no Japão, um estudo sobre a atitude dos doentes face às reações adversas dos fármacos antidepressivos.<sup>66</sup> Este estudo envolveu 1187 participantes, e destes, 73,4% reportaram efeitos secundários, o que é uma percentagem verdadeiramente considerável. Por este motivo, a seleção adequada da terapêutica pode ser determinante para o sucesso do tratamento.

Em termos gerais, pode dizer-se que os diferentes antidepressivos se distinguem mais pelo seu perfil de reações adversas e por propriedades farmacocinéticas do que pelo padrão de eficácia terapêutica.<sup>67</sup>

### **1.5.1 Inibidores da MAO**

Os primeiros IMAOs introduzidos como antidepressivos causavam inibição irreversível das duas principais isoenzimas, o que levou ao seu declínio, uma vez que esta característica era responsável pelo elevado número de interações com outros fármacos e alimentos. A MAO é da maior importância na inativação de amins endógenas, como é exemplo a tiramina (os principais perigos são o queijo e os produtos concentrados de levedura), sendo que esta, ao não ser desactivada, pode levar ao surgimento de crises hipertensivas, uma vez que o seu efeito simpaticomimético é potenciado. Este tipo de interações foi reduzido com o aparecimento de novos fármacos IMAO, desta vez reversíveis e seletivos para uma das principais isoenzimas da MAO. Uma vez que aqui a ligação é reversível, o tempo de ação do medicamento é curto, ao contrário do que sucedia com os fármacos de ação irreversível, o que os torna uma alternativa segura relativamente aos primeiros IMAOs.<sup>15</sup>

Os principais efeitos adversos dos IMAOs mais recentes são a xerostomia, cefaleias, sudorese, taquicardia, tremor, hipotensão ortostática, sensação de vertigem, cansaço, náusea, vômitos, insónia e agitação. Uma dose aguda em excesso causa estimulação do SNC, o que pode levar ao aparecimento de convulsões. Os IMAOs interagem com alguns fármacos, como por exemplo é o analgésico opióide petidina e o inibidor reversível da MAO tipo B selegilina, e não devem ser administrados simultaneamente com ATCs ou ISRSs, devido ao risco de precipitação da síndrome serotoninérgica, caracterizada pela presença de tremores, hipertermia e colapso cardiovascular.<sup>26,27</sup>

### 1.5.2 Inibidores da recaptção de neurotransmissores

Os ATCs são acompanhados de vários efeitos secundários incómodos, que são sobretudo fruto da interferência com o sistema nervoso autónomo. Um dos efeitos adversos mais comuns é a sedação, por bloqueio dos recetores histaminérgicos  $H_1$ , o que pode afetar o desempenho durante o dia e a capacidade de concentração se a duração de ação for longa, o que acontece com a maioria dos ATCs.<sup>15</sup> Outro efeito frequente neste grupo de fármacos, também associado ao bloqueio dos recetores  $H_1$ , é o ganho ponderal.<sup>37</sup> Outras reações adversas incluem: a hipotensão ortostática, por bloqueio do recetor  $\alpha$ -adrenérgico; boca seca, visão turva, obstipação e retenção urinária, por bloqueio dos recetores muscarínicos; mania e convulsões; e risco de arritmias ventriculares, sobretudo em doses excessivas.<sup>15</sup>

Uma vez que os ATCs se ligam fortemente às proteínas plasmáticas, os seus efeitos podem ser potenciados por fármacos competitivos, tais como o ácido acetilsalicílico e a fenilbutazona. Outro aspeto farmacocinético a ter em consideração é o facto de serem metabolizados pelo sistema microsomal hepático, e a sua eliminação pode assim ser comprometida se administrados concomitantemente com fármacos inibidores, como por exemplo antipsicóticos e alguns esteroides. A ingestão de álcool aquando do tratamento com este grupo de fármacos pode ser fatal, uma vez que potenciam os efeitos do álcool, o que pode resultar numa situação de depressão respiratória grave. A toma de ATCs em doentes hipertensos deve ser monitorizada, uma vez que existe interação com vários fármacos antihipertensores.<sup>15</sup>

Aquando da administração de uma dose aguda excessiva, os principais efeitos manifestam-se a nível do SNC e do coração. Inicialmente verifica-se excitação e delírio que podem ser acompanhados por convulsões, seguindo-se a depressão respiratória que se prolonga por vários dias, até se iniciar uma recuperação gradual. O rubor, boca e peles secas, inibição do intestino e bexiga são outros efeitos produzidos pela ingestão excessiva deste tipo de fármacos. Pode ocorrer morte por fibrilhação auricular, como consequência de arritmias cardíacas.<sup>15</sup>

Os ISRSs bloqueiam preferencialmente a recaptção da 5-HT, sendo desprovidos de ação agonista ou antagonista sobre os recetores histaminérgicos e  $\alpha$ -1 adrenérgicos, o que proporciona uma baixa incidência de efeitos secundários.<sup>7</sup> Mas, uma vez que a serotonina não está apenas envolvida no controlo do humor e do comportamento, mas também em funções periféricas, a sua promoção indireta sobre recetores específicos é responsável por

alterações a nível do trato gastrointestinal, sono e função sexual.<sup>37</sup> Os efeitos adversos mais comuns são a náusea e o vômito, a anorexia, insónia e disfunção sexual, com perda de libido a anorgasmia.<sup>15</sup>

A interrupção abrupta da terapêutica pode levar ao aparecimento de uma síndrome de descontinuação, sobretudo no caso de moléculas com semivida mais curta, como é o caso da sertralina, fluvoxamina e paroxetina.<sup>7</sup> A síndrome de descontinuação caracteriza-se pelo aparecimento de tonturas, confusão, parestesias, insónia, sudorese, tremor, ansiedade, irritabilidade, náuseas, palpitações e cefaleias, e pode surgir até dois dias após a interrupção do tratamento, tendo uma duração média de dez dias.<sup>37</sup>

A toxicidade aguda destes fármacos é menor que a dos IMAOs e dos ATCs, sendo portanto diminuto o risco de sobredosagem.<sup>15</sup>

Os principais efeitos secundários da reboxetina relacionam-se, à semelhança do que acontece com os ISRSs, com o aumento dos níveis de 5-HT e NA.<sup>68</sup> Incluem a xerostomia, obstipação, insónia, tonturas, falta ou perda de apetite, náuseas, sudorese aumentada, salivação, taquicardia, retenção urinária e impotência.<sup>7,30</sup>

A venlafaxina, o milnacipram e a duloxetina são os representantes do grupo dos ISRSNs. Estes fármacos bloqueiam os transportadores de monoaminas de forma mais seletiva do que os ATCs, o que lhes confere um perfil de reações adversas mais favorável. No caso da venlafaxina, os efeitos laterais mais frequentes são as náuseas, a sonolência, a xerostomia, as tonturas, a obstipação, a astenia e as anomalias na ejaculação.<sup>7</sup> As náuseas, vertigens, sudorese, ansiedade, acessos de calor, disúria, palpitações e trémulo são os efeitos secundários mais frequentes aquando da toma do minalcipram.<sup>7</sup> Relativamente à duloxetina, as reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes tratados com este fármaco foram as náuseas, cefaleias, xerostomia, sonolência e tonturas.<sup>69</sup>

Os efeitos secundários da bupropiona, inibidor da recaptção da dopamina, incluem diarreia, náuseas, sonolência e disfunção sexual, tal como acontece com os ISRSs, mas em menor escala do que estes.<sup>33</sup> Por este motivo, constitui uma boa alternativa àqueles fármacos, ou uma possível terapêutica adjuvante, em doentes que não respondem à terapêutica com ISRSs.<sup>70,71</sup> No que diz respeito a possíveis alterações do peso corporal, vários estudos associam a bupropiona a alguma perda de peso, o que a pode tornar útil em doentes em risco de desenvolver obesidade ou doenças relacionadas.<sup>58</sup>

### I.5.3 Fármacos com ação mista

A trazodona, por ser um potente antagonista dos recetores histaminérgicos  $H_1$ <sup>37</sup>, tem como principal efeito secundário a sonolência, sendo por este motivo muitas vezes utilizada como hipnótico, em doses baixas, e não como antidepressivo.<sup>25</sup> A sua ação antagonista sobre os referidos recetores pode ainda ser responsável pelo ganho ponderal associado à sua toma.<sup>7</sup> A hipotensão ortostática é outra possível reação adversa desencadeada pela trazodona<sup>7</sup>, assim como o priapismo, quando administrada a homens em doses terapêuticas antidepressivas elevadas.<sup>25</sup>

A mianserina possui um perfil de reações adversas semelhante ao dos ATCs, sendo as ações parassimpaticolíticas menos relevantes. No entanto, acresce-se o risco de leucopenia e agranulocitose, principalmente nos idosos.<sup>7</sup>

Uma vez que a mirtazapina possui uma ação antagonista sobre os recetores  $H_1$  da histamina, surge a possibilidade de desencadear sedação, aumento de apetite e ganho ponderal.<sup>7,37</sup> Outros efeitos adversos frequentes são a boca seca, cefaleias, sonolência e fadiga.<sup>7</sup>

### I.5.4 Agonista dos recetores da melatonina: Agomelatina

Vários estudos têm demonstrado que a agomelatina possui um bom perfil de aceitabilidade e segurança.<sup>72,73,74</sup> É geralmente bem tolerada em comparação com placebo e o seu perfil de reações adversas é diferente do de outros fármacos antidepressivos. No entanto, a sua tolerabilidade global não parece ser substancialmente superior.<sup>25</sup>

As reações adversas que surgiram após o início da terapêutica foram reportados como sendo ligeiras a moderadas e ocorreram nas primeiras duas semanas.<sup>48</sup> As mais frequentes são cefaleias, enxaquecas, náuseas, vômitos, tonturas, boca seca, diarreia, obstipação, sonolência, cansaço, dor abdominal, ansiedade, dor lombar, insónia, rinite e hiperhidrose.<sup>25,56,75</sup>

Durante os ensaios clínicos, a elevação transitória dos valores das transaminases séricas ocorreu em cerca de 1% dos doentes a tomar agomelatina, razão pela qual é recomendada a sua monitorização no início do tratamento, às seis, doze e vinte e quatro semanas, e depois sempre que clinicamente indicado.<sup>56</sup>

Não foram observadas alterações clinicamente relevantes no peso corporal, nem síndrome serotoninérgica,<sup>48</sup> ou disfunção sexual.<sup>48,59,60</sup> Existe evidência de

que tanto o agonismo melatoninérgico<sup>76</sup> como o antagonismo dos recetores serotoninérgicos 5-HT<sub>2C</sub><sup>77,78</sup> influenciam favoravelmente o comportamento sexual.

Em situações de sobredosagem, têm sido reportadas tonturas, epigastrialgia, sonolência, fadiga, agitação, ansiedade, tensão, cianose ou mal-estar.<sup>75</sup>

Uma vez que a agomelatina não parece induzir ou inibir a atividade de nenhuma enzima do sistema do Citocromo P450 nos humanos, a probabilidade de haver alteração a nível do metabolismo hepático de outros fármacos é reduzida.<sup>25</sup> No entanto, devido ao facto de ser metabolizada pelas isoenzimas CYP 1A2 (90%) e CYP 2C9/19 (10%), a biodisponibilidade da agomelatina pode ser afetada por medicamentos que interagem com estas.<sup>75</sup>

Os efeitos da interrupção abrupta do tratamento com agomelatina foram estudados e verificou-se que não é associada a sintomas de descontinuação.<sup>57</sup>



## 2. OBJETIVOS

As reações adversas provocadas pela toma de fármacos são frequentemente responsáveis pela descontinuação prematura da farmacoterapia instituída. No caso da doença depressiva, vários estudos demonstram que a adesão ao tratamento durante o tempo recomendado está associada a uma menor taxa de recaída, o que consequentemente contribui para uma menor despesa em cuidados de saúde e para a melhoria da qualidade de vida do doente.

A agomelatina é o primeiro fármaco antidepressivo a ter um mecanismo de ação não-monoaminérgico e esta característica parece conferir-lhe um perfil de reações adversas e de segurança diferente do dos outros antidepressivos, o que levou o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da European Medicines Agency (EMA) a concluir que, apesar dos seus benefícios poderem ser inferiores, a agomelatina pode ser uma alternativa útil no tratamento da depressão *major*. Por este motivo, justifica-se avaliar a prevalência de efeitos secundários, num contexto de utilização terapêutica alargada, e a forma como a sua manifestação influencia a adesão à terapêutica com agomelatina.

Neste sentido, realizámos um estudo observacional em doentes tratados com agomelatina para determinar a relação entre a ocorrência de reações adversas a este fármaco e o abandono da terapêutica com o objetivo de contribuir para um melhor conhecimento da prevalência e consequências da ocorrência de efeitos adversos associados à terapêutica com agomelatina.



### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Dados sociodemográficos da região onde se encontra inserida a amostra

A farmácia Luciano e Matos foi a fonte da amostra em estudo, localizando-se no centro da cidade de Coimbra, sendo os seus utentes maioritariamente das zonas rurais envolventes.

Segundo os resultados provisórios dos Censos 2011 disponibilizados pelo Instituto Nacional de Estatística (INE)<sup>79</sup>, a população residente no concelho de Coimbra ultrapassa os 143 000 habitantes, o que representa cerca de 1,36% da população portuguesa, e é maioritariamente feminina, pois mais de 53% dos habitantes são mulheres.

À semelhança do que se verifica em todo o país, a faixa etária mais representativa da população coimbricense é a que engloba os indivíduos com idades compreendidas entre os 24 e os 65 anos, o que corresponde a cerca de 57% do total, sendo o grupo dos 65 anos ou mais o que se lhe segue, representando cerca de 20%.

Relativamente ao grau de escolaridade, os habitantes de Coimbra apresentam um nível de instrução bastante superior ao que se verifica na globalidade do país, uma vez que 24% possuem o ensino superior completo, contra 12% da totalidade dos portugueses. No resto do país, o nível de instrução mais prevalente é o 1º ciclo, correspondendo a mais de 25% da população, e os habitantes que não têm qualquer nível de instrução ocupam o segundo lugar, ao representarem cerca de 19% do total.

#### 3.2 Seleção da amostra em estudo

Para a seleção da amostra em estudo, foram analisadas todas as dispensas de medicamentos antidepressivos cedidos pela farmácia Luciano e Matos, no período compreendido entre Agosto de 2010 e Agosto de 2012. De um total de 9918 embalagens cedidas, 145 correspondem à agomelatina.

Após a emissão de uma listagem com os nomes e contactos dos doentes que adquiriram o fármaco em estudo pelo menos uma vez, aqueles foram convidados a responder a um questionário, através de contacto telefónico, correio eletrónico ou abordagem direta ao balcão da farmácia.

Foram identificados 63 compradores de agomelatina, homens e mulheres, todos adultos. Apenas 54 foram contactados, uma vez que os restantes não tinham fornecido qualquer tipo de contacto ou este estava incorreto, e daqueles apenas 33 responderam. Todos foram

esclarecidos sobre o propósito do estudo, cabendo-lhes a escolha da forma como pretendiam preencher o questionário: na farmácia, em casa para depois entregar na farmácia, por telefone ou por correio eletrônico. Após estes esclarecimentos, oito utentes não responderam ao questionário: quatro afirmaram não terem tomado ou não se lembrarem de tomar a agomelatina; três levaram o questionário para casa e não o devolveram preenchido, e um recusou-se a responder, alegando falta de tempo.

### **3.3 Instrumento de pesquisa**

O questionário foi elaborado com vista à identificação de reações adversas à agomelatina e da forma como a sua ocorrência influenciou a adesão a terapêutica. Na presença de reações adversas, foi analisada a sua influência na adesão à terapêutica e consequentemente se a interrupção do tratamento foi responsável pelo aparecimento de sintomas de descontinuação.

O questionário (ver anexos) é constituído por doze perguntas. Em primeiro lugar, foram recolhidos dados sociodemográficos, nomeadamente o sexo, idade e grau de escolaridade. Depois, foi perguntado aos doentes se tinham feito análises sanguíneas antes de iniciar o tratamento, conforme recomendado pelo CHMP da EMA. Nas três questões seguintes, averiguaram-se o tempo de tratamento, a dose diária e a hora da toma. No sentido de avaliar a possível existência de sintomas de descontinuação, perguntou-se então se já tinham interrompido o tratamento, qual o motivo da interrupção e se daí resultou algum efeito indesejável. A seguir, os doentes nomearam todos os medicamentos que tomavam concomitantemente com a agomelatina, caso aplicável.

Após análise do Resumo das Características do Medicamento (RCM) e das reações adversas descritas em estudos que envolveram a agomelatina, foi elaborada uma lista com 40 reações adversas, podendo os inquiridos ainda acrescentar qualquer efeito que não fizesse parte da lista. Aqui, os participantes assinalaram se tinham ou não experimentado os efeitos listados e, no caso das respostas afirmativas, se a sua intensidade tinha aumentado, diminuído ou se se tinha mantido ao longo do tratamento.

Por último, questionou-se acerca da manifestação de algum efeito secundário grave, isto é, se alguma das reações condicionou risco de vida, motivou ou prolongou hospitalização, resultou em incapacidade significativa ou persistente, condicionou anomalia congénita ou malformação ou foi considerada pelo profissional de saúde como sendo "cl clinicamente importante".

Nos casos em que houve abandono do tratamento motivado pela manifestação de reações adversas, averiguou-se se a dose diária do fármaco em estudo teve influência da adesão ao tratamento. No caso de ter havido suspensão da toma da agomelatina, foi analisado o eventual aparecimento de sintomas de descontinuação.

### **3.4 Análise dos dados obtidos**

Toda a informação recolhida dos questionários foi codificada e introduzida numa base de dados, construída em *software* SPSS para Windows (versão 19).

Para verificar a existência de associação entre as variáveis estudadas, foi utilizado o teste de qui-quadrado para a comparação de proporções, com intervalos de confiança de 95%, e assumiu-se o valor  $P$  do teste exato de Fisher sempre que a frequência esperada era menor que 5, sendo a hipótese alternativa bilateral. Para a comparação de médias, o teste utilizado foi o teste de Mann-Whitney, com nível de confiança de 95%. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de  $P < 0,05$ .



## 4. RESULTADOS

### 4.1 Caracterização da amostra

Num total de 54 doentes contactados que adquiriram o fármaco em estudo no período compreendido entre Agosto de 2010 e Agosto de 2012, 25 responderam ao questionário, o que corresponde a uma taxa de resposta de cerca de 46%.

#### 4.1.1 Género

A amostra obtida era constituída por 18 elementos do sexo feminino (72,0%) e 7 elementos do sexo masculino (28,0%), conforme representado na figura 4.1.1.

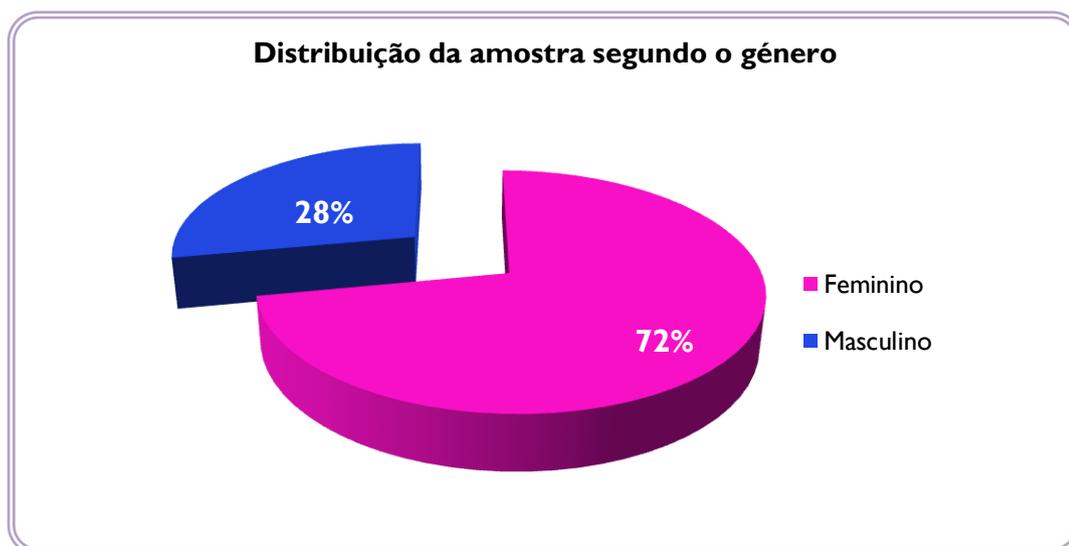


Figura 4.1.1. Distribuição da amostra segundo o género

#### 4.1.2 Idade

Conforme se pode verificar na tabela 4.1.1, a maioria dos inquiridos (52%) tinha 50 anos e mais.

Faixa etária	N	%
18 – 49 anos	12	48,0
50 anos e mais	13	52,0
TOTAL	25	100,0

Tabela 4.1.1. Caracterização da amostra segundo a faixa etária

A frequência de distribuição segundo o dado em análise e o género pode ser observada na figura 4.1.2.

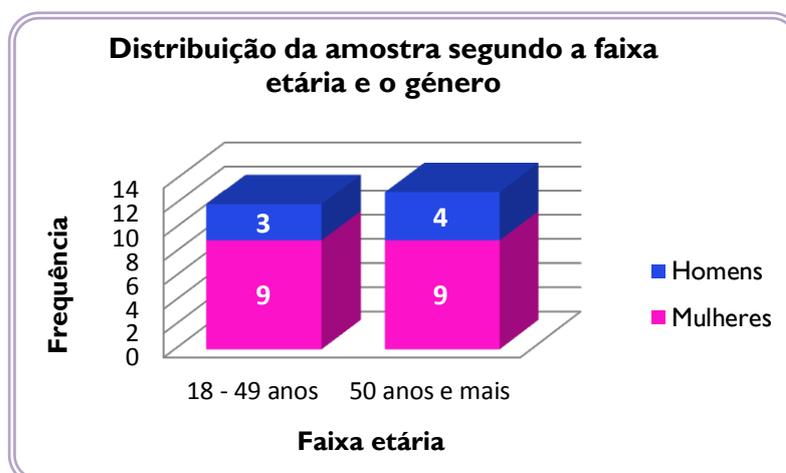


Figura 4.1.2. Distribuição da amostra segundo a faixa etária e o género

Ao relacionar a idade com o género dos participantes no estudo, verificou-se que a idade média para o sexo feminino era de 52,6 anos ( $52,6 \pm 18,8$ ), enquanto no sexo masculino era de 48,6 anos ( $48,6 \pm 21,6$ ). Estes dados encontram-se representados na tabela 4.1.2.

Idade dos participantes incluídos na amostra (anos)				
Género	N	Média $\pm$ DP	Mínimo	Máximo
Feminino	18	$52,6 \pm 18,8$	20	82
Masculino	7	$48,6 \pm 21,6$	18	73
TOTAL	25	$51,5 \pm 19,3$	18	82

Tabela 4.1.2. Caracterização da amostra segundo a idade

### 4.1.3 Escolaridade

Relativamente ao grau de escolaridade, a maioria (40%) dos indivíduos da amostra possuía o ensino básico. Em segundo lugar estavam os que detinham um grau académico superior (32%), seguidos dos que tinham completado o ensino secundário (20%). A tabela 4.1.3 caracteriza a amostra segundo o grau de escolaridade, e a figura 4.1.3 ilustra a sua distribuição segundo o género dos participantes.

<b>Grau de Escolaridade</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Sem qualquer nível de ensino	2	8,0
Ensino básico (1º ao 9º ano)	10	40,0
Ensino secundário completo (10º ao 12º ano)	5	20,0
Ensino superior completo	8	32,0
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

Tabela 4.1.3. Caracterização da amostra segundo o grau de escolaridade

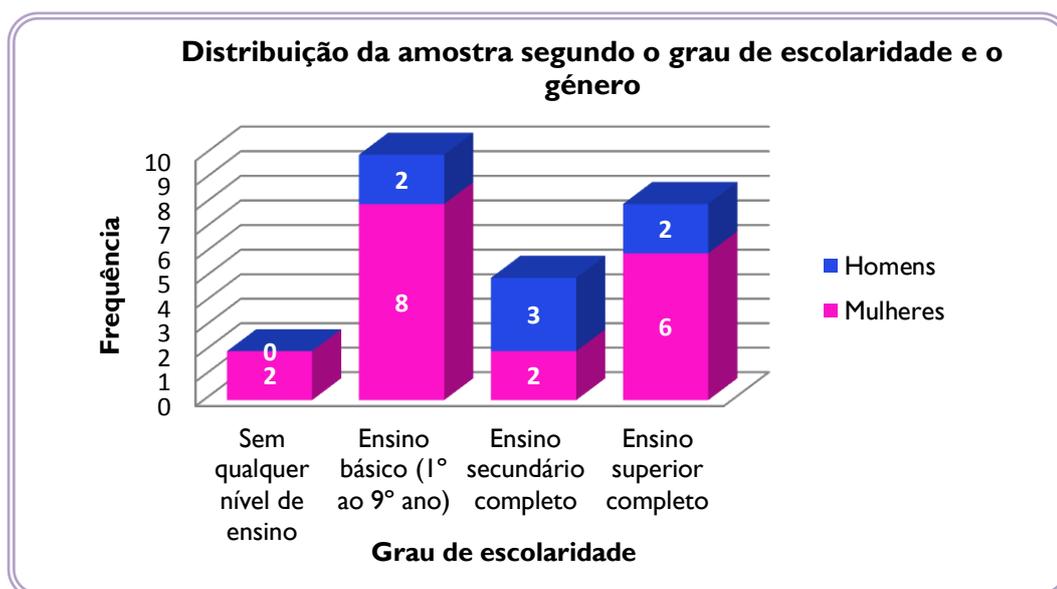


Figura 4.1.3. Distribuição da amostra segundo o grau de escolaridade e o género

#### 4.1.4 Terapêutica farmacológica concomitante

De todos os elementos que integraram a amostra em estudo, apenas 2 não tomavam outros fármacos em associação com a agomelatina, o que corresponde a 8% da amostra (tabela 4.1.4).

<b>Terapêutica farmacológica em associação com a agomelatina</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Sim	23	92,0
Não	2	8,0
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

Tabela 4.1.4. Caracterização da amostra de acordo com a existência de terapêutica farmacológica em associação com a agomelatina

## 4.2. Frequência e identificação das reações adversas à agomelatina

Quando foram questionados sobre o eventual aparecimento de efeitos indesejáveis após o início do tratamento com a agomelatina, 23 elementos responderam afirmativamente, o que representa 92% da amostra. Esta distribuição segundo a ocorrência de reações adversas encontra-se esquematizada na figura 4.2.1.



Figura 4.2.1. Distribuição dos elementos da amostra segundo o aparecimento de efeitos secundários após o início da terapêutica com agomelatina

A tabela 4.2.1 detalha todas as reações adversas que foram identificadas pelos inquiridos. Está indicado o número de indivíduos que as reportaram e a respetiva percentagem relativamente ao número total de respondentes que reportaram a ocorrência de reações adversas.

Reação adversa sinalizada com resposta “sim”	N	%
<b>Sonolência</b>	13	56,5
<b>Dificuldade em adormecer</b>	9	39,1
<b>Fadiga</b>	9	39,1
<b>Pesadelos/Sonhos fora do normal</b>	9	39,1
<b>Sensação de aperto no peito</b>	9	39,1
<b>Aumento de peso</b>	8	34,8
<b>Acordar durante a noite sem conseguir adormecer de novo</b>	7	30,4
<b>Ansiedade</b>	6	26,1
<b>Ocorrência de extra-sístoles</b>	4	17,4

<b>Reação adversa sinalizada com resposta “sim” – Continuação</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Vertigens/Tonturas</b>	3	13,0
<b>Cefaleias</b>	3	13,0
<b>Boca seca</b>	3	13,0
<b>Diminuição de peso</b>	3	13,0
<b>Aumento do ritmo cardíaco</b>	3	13,0
<b>Pensamentos/ Comportamentos suicidas mais intensos</b>	2	8,7
<b>Enxaquecas</b>	2	8,7
<b>Hiperidrose</b>	2	8,7
<b>Lombalgia</b>	2	8,7
<b>Parestesias</b>	2	8,7
<b>Visão turva</b>	2	8,7
<b>Prurido</b>	2	8,7
<b>Diminuição do apetite</b>	2	8,7
<b>Tremores</b>	2	8,7
<b>Disfunção sexual</b>	2	8,7
<b>Aumento da pressão arterial</b>	2	8,7
<b>Comportamento mais agressivo, de oposição e ira</b>	1	4,3
<b>Náuseas</b>	1	4,3
<b>Vômitos</b>	1	4,3
<b>Dor abdominal</b>	1	4,3
<b>Aumento dos níveis sanguíneos das transaminases (3 x mais)</b>	1	4,3
<b>Erupção cutânea eritematosa</b>	1	4,3
<b>Rinite</b>	1	4,3
<b>Diminuição do ritmo cardíaco</b>	1	4,3
<b>Cãibras</b>	1	4,3
<b>Poliúria</b>	1	4,3

Tabela 4.2.1. Número e percentagem de indivíduos que reportaram cada reação adversa à agomelatina relativamente ao número total de indivíduos que reportaram reações adversas

Quando cada uma das reações adversas relatadas foi analisada em função do género, a sensação de aperto no peito foi a única a demonstrar uma diferença estatisticamente significativa, em termos de frequência (mulheres: 100%; homens: 0%;  $P= 0,027$ ).

Ao comparar o número total de reações adversas reportadas por homens e mulheres, verificou-se que as mulheres reportaram de forma significativa um número maior de reações adversas (tabela 4.2.2).

<b>Género</b>	<b>Feminino</b> (Média $\pm$ DP)	<b>Masculino</b> (Média $\pm$ DP)	<b>P</b>
Nº de reações adversas relatadas pelos participantes incluídos no estudo	6,17 $\pm$ 6,051	1,43 $\pm$ 0,976	0,004

Tabela 4.2.2. Número de reações adversas reportadas em função do género dos elementos da amostra

Na tabela 4.2.3 pode ver-se que o número de reações adversas reportadas no grupo de doentes a tomar 25 mg de agomelatina por dia e no dos doentes a tomar 37,5 mg não foi significativamente diferente.

<b>Dose diária de agomelatina</b>	<b>25 mg</b> (Média $\pm$ DP)	<b>37,5 mg</b> (Média $\pm$ DP)	<b>P</b>
Nº de reações adversas relatadas pelos participantes incluídos no estudo	4,86 $\pm$ 5,858	4,67 $\pm$ 3,215	0,641

Tabela 4.2.3. Número de reações adversas reportadas em função da dose diária de agomelatina

Relativamente à evolução das queixas, 60,9% dos indivíduos que referiram a ocorrência de reações adversas consideraram que estas melhoraram ao longo do tempo.

#### **4.2.1. Reações adversas graves**

Nenhum participante do estudo referiu ter experimentado uma reação adversa grave.

### 4.3. Interrupção do tratamento com agomelatina motivada por reações adversas

Dos 25 inquiridos, 12 (48%) interromperam o tratamento com agomelatina, tal como se pode ver na figura 4.3.1. Destes, 7 (58,3%) referiram ter suspenso a toma do fármaco em estudo devido à ocorrência de reações adversas e os restantes mencionaram motivos considerados alheios à agomelatina. No que diz respeito a estes últimos, 3 indivíduos abandonaram a terapêutica por razões económicas, 1 devido a gravidez e 1 em consequência do diagnóstico de uma doença oncológica.

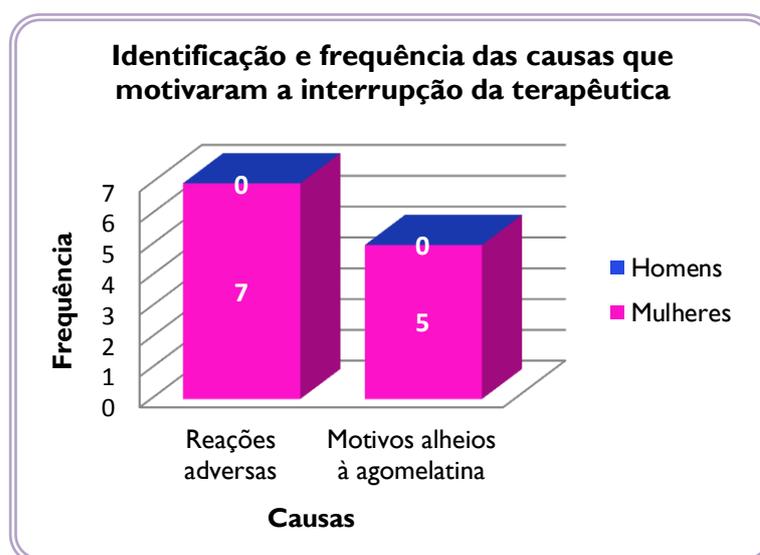


Figura 4.3.1. Distribuição relativa dos indivíduos que abandonaram a terapêutica como resultado de reações adversas à agomelatina ou por outros motivos, em função do género

#### 4.3.1. Dose diária de agomelatina

Todos os indivíduos incluídos no estudo tomavam ou tomaram 25 mg (88%) ou 37,5 mg (12%) de agomelatina por dia (tabela 4.3.1).

Dose diária de agomelatina durante o tratamento	N	%
25 mg	22	88,0
37,5 mg	3	12,0
TOTAL	25	100,0

Tabela 4.3.1. Caracterização da amostra quanto à dose diária de agomelatina

Na tabela 4.3.2, encontra-se resumida a caracterização da amostra em que incidiu este estudo de acordo com o gênero, idade, grau de escolaridade, a existência de terapêutica farmacológica associada à agomelatina e a ocorrência de reações adversas após o início do tratamento com agomelatina para cada uma das doses de agomelatina consideradas neste estudo.

Dose diária de agomelatina		25 mg	37,5 mg
		Elementos inseridos na amostra	
Nº de elementos		22	3
Gênero	Feminino	16	2
	Masculino	6	1
Idade	18 – 49 anos	11	1
	50 anos e mais	11	2
Escolaridade	Sem qualquer nível de ensino	2	0
	Ensino básico (1º ao 9º ano)	8	2
	Ensino secundário completo (10º ao 12º ano)	5	0
	Ensino superior completo	7	1
Terapêutica farmacológica concomitante	Sim	20	3
	Não	2	0
Ocorrência de reações adversas após início do tratamento	Sim	20	3
	Não	2	0
Abandono da terapêutica devido à ocorrência de reações adversas	Sim	7	0
	Não	15	3

Tabela 4.3.2. Resumo da caracterização dos elementos da amostra e resultados para o objetivo em estudo

A tabela 4.3.3 apresenta o número de indivíduos e a respectiva frequência em cada grupo que não abandonou a terapêutica devido à ocorrência de reações adversas em função de cada uma das variáveis consideradas e os resultados da análise estatística correspondente.

Resultados		25 mg	37,5 mg	P
Comparação global		15 (68,2%)	3 (100%)	0,534
Género	Feminino	9 (56,2%)	2 (100%)	-----
	Masculino	6 (100%)	1 (100%)	-----
Idade	18 – 49 anos	8 (72,7%)	1 (100%)	-----
	50 anos e mais	7 (63,6%)	2 (100%)	-----
Escolaridade	Sem qualquer nível de ensino	1 (50%)	-----	-----
	Ensino básico (1º ao 9º ano)	7 (87,5%)	2 (100%)	-----
	Ensino secundário completo (10º ao 12º ano)	4 (80%)	-----	-----
	Ensino superior completo	3 (42,9%)	1 (100%)	-----
Terapêutica farmacológica concomitante	Sim	13 (65%)	3 (100%)	0,526
	Não	2 (100%)	-----	-----
Reações adversas após início do tratamento com agomelatina	Sim	13 (65%)	3 (100%)	0,526
	Não	2 (100%)	-----	-----

Tabela 4.3.3 Número de indivíduos que não abandonaram a terapêutica devido à ocorrência de reações adversas para cada dose de agomelatina, e respetiva frequência, em função de cada variável considerada

A comparação global entre os dois grupos de inquiridos não mostra diferenças significativas quanto à proporção daqueles que não abandonaram a terapêutica e mostra também que nenhum dos indivíduos tratados com a dose mais elevada abandonou a terapêutica durante o período considerado neste estudo, enquanto no grupo correspondente à dose mais baixa, a maioria dos doentes (68,2%) também não abandonou a terapêutica (tabela 4.3.3). Por outro lado, apenas no grupo dos doentes com formação académica de nível superior tratados com 25 mg de agomelatina, a frequência de indivíduos que abandonaram a terapêutica foi superior à dos que não abandonaram. Mesmo quando se considerou a proporção de abandono da terapêutica em função da ocorrência de efeitos adversos, verificou-se que a totalidade dos indivíduos no grupo correspondente à dose de

37,5 mg e a maioria no grupo correspondente à dose mais baixa não abandonou a terapêutica.

Nos casos em que o número de indivíduos permitiu efetuar a comparação entre os dois grupos, verificou-se não haver diferenças significativas em relação a nenhuma das variáveis consideradas.

Finalmente, há que referir que das 7 participantes que interromperam a terapêutica, 6 (85,7%) tomavam a agomelatina há menos de 3 meses.

#### **4.3.2. Sintomas de descontinuação**

Para além dos 12 indivíduos que interromperam a terapêutica com a agomelatina por qualquer motivo, outros 3 já tinham concluído o tratamento à data da realização do inquérito. Destes 15 indivíduos que à data de realização do inquérito já não faziam terapêutica com agomelatina, 3 (20%) afirmaram ter sentido algum efeito indesejável após a suspensão da toma do fármaco em estudo. Estes 3 participantes eram do sexo feminino, o que representa 25% das mulheres que abandonaram ou concluíram o tratamento, e todas tinham tomado 25 mg de agomelatina por dia. Os sintomas referidos foram acordar durante a noite sem conseguir readormecer, ansiedade, aumento da frequência cardíaca e cefaleias matinais.



## 5. DISCUSSÃO

No presente estudo, a agomelatina não revelou ser isenta de reações adversas, uma vez que 92% dos elementos da amostra (90,9% dos elementos a tomar 25 mg por dia e 100% dos doentes a tomar diariamente 37,5 mg) referiu ter sentido pelo menos um efeito secundário após ter iniciado o tratamento com o fármaco em estudo. Ao compilar os dados extraídos dos estudos de eficácia e segurança conduzidos como parte do programa Europeu de investigação e de estudos de prevenção de recaída<sup>25</sup>, verifica-se que a incidência de reações adversas foi inferior à observada neste trabalho: 52,8% de um total de 1120 pacientes a tomar 25-50 mg por dia de agomelatina durante 6 a 8 semanas<sup>72,73,74,80</sup> e 38,8% de um total de 511 doentes a tomar 25-50 mg de agomelatina por dia durante um período superior a 34 semanas.<sup>80,81,82</sup> Em ambos os casos, a taxa de manifestação de reações adversas foi superior no grupo a tomar a dose diária mais elevada, à semelhança do que se observou no presente estudo.

Ao analisar a frequência de cada uma das reações adversas, as mais referidas (por ordem decrescente de incidência) foram a sonolência, a dificuldade em adormecer, a fadiga, os pesadelos/sonhos fora do normal, a sensação de aperto no peito, o aumento de peso, o acordar durante a noite sem conseguir adormecer de novo, a ansiedade e a ocorrência de extrassístoles. Todos estes efeitos secundários foram reportados por mais de 15% dos participantes. Nos estudos<sup>72,73,80,81,82,83</sup> já referidos, as reações adversas mais frequentes foram diferentes, uma vez que a cefaleia surge como reação adversa predominante, embora com uma frequência inferior a 15% nos estudos mais curtos e a 10% nos restantes. A sonolência e a fadiga surgem na sexta e sétima posições, respetivamente, no *ranking* das reações adversas mais frequentes nos estudos com duração compreendida entre as 6 e as 8 semanas, ambas com uma frequência inferior a 15%, contrariamente ao que se observou nos estudos mais longos, em que estes efeitos não integraram o grupo das reações adversas mais frequentes.

Dos elementos da amostra que reportaram reações adversas após o início do tratamento, 60,9% consideraram que aquelas melhoraram ao longo do decorrer do tratamento, à semelhança do que se pode depreender da análise dos estudos supracitados. Nestes, uma diminuição da frequência de reações adversas pode ser observada nos estudos mais longos.

Ao fazer a análise da frequência de cada uma de reações adversas sinalizadas de acordo com o género dos inquiridos, a sensação de aperto no peito foi a única que foi reportada com mais frequência nas mulheres, de forma estatisticamente significativa.

O número de reações adversas sinalizadas foi significativamente superior nos elementos de sexo feminino e ao fazer o mesmo tipo de análise em função da dose diária de agomelatina, não foi observada uma diferença significativa entre os dois grupos.

Nenhum dos participantes do estudo referiu ter experimentado uma reação adversa grave, pelo que este não foi um motivo responsável pelo abandono da terapêutica. No total de doentes que integraram os estudos clínicos europeus, os efeitos secundários graves mais frequentes foram as tentativas de suicídio (0,6%), a depressão (0,5%) e as quedas (0,3%), sendo estas frequências muito semelhantes às verificadas nos grupos a tomar placebo.<sup>25</sup>

Quando foi determinada a relação entre a interrupção da terapêutica motivado pela manifestação de reações adversas e a dose diária de agomelatina na amostra global, os resultados não mostraram uma associação estatisticamente significativa entre as duas variáveis. Estes resultados repetiram-se ao estratificar a amostra de acordo com o género, a idade, a escolaridade, a existência de terapêutica farmacológica concomitante e a manifestação de reações adversas após o início do tratamento com a agomelatina. Nenhum dos estudos clínicos randomizados e controlados de eficácia e segurança da agomelatina<sup>72,73,74,80,81,83,84,85</sup> mostrou diferenças significativas em termos de abandono do tratamento devido à manifestação de reações adversas após o seu início, nas doses de 25 e 50 mg, quando comparadas com placebo e/ou comparador ativo (paroxetina e fluoxetina). Estes resultados não sofreram alterações com tempos de tratamento mais alargados, pois mesmos os estudos com fases de extensão<sup>80</sup> não demonstraram diferença significativa entre o fármaco em estudo e o placebo, ao fim de mais 18 semanas de tratamento.

Como já referido anteriormente, as mulheres reportaram, em média, um maior número de reações adversas. No entanto, o facto de estas não terem apresentado uma maior taxa de abandono (relativamente aos homens) parece indicar que aquelas não foram suficientemente intensas para afetar a adesão à terapêutica. De facto, os efeitos secundários dos antidepressivos nem sempre levam os doentes a abandonar a sua terapêutica, uma vez que são muitas vezes toleráveis.<sup>54</sup> De acordo com estudos controlados com placebo realizados na Europa e nos Estados-Unidos, a agomelatina era geralmente bem tolerada quando comparada com o placebo, embora não fosse substancialmente melhor que os fármacos utilizados como comparadores (paroxetina e fluoxetina).<sup>72,73,74,80,81,83,84,85</sup>

Todos os elementos referiram tomar o fármaco em estudo à noite, pelo que a hora da toma não foi considerada no presente estudo.

No que diz respeito à pesquisa de eventuais sintomas de descontinuação, os resultados foram semelhantes aos observados nos ensaios clínicos em que os referidos sintomas foram avaliados. Apenas 3 elementos (20%) dos 15 que interromperam ou concluíram o tratamento, todos do sexo feminino e a tomar 25 mg de agomelatina por dia, referiram alguns efeitos. É no entanto importante ter em conta que por vezes torna-se difícil avaliar se estes se devem à descontinuação da terapêutica instituída ou ao reaparecimento da doença. Se o tratamento for descontinuado em doentes com sintomas residuais de depressão, torna-se expectável que estes reapareçam, gerando-se assim uma dificuldade acrescida em identificar sintomas de descontinuação.<sup>57</sup> Os efeitos da descontinuação do tratamento com 25 mg de agomelatina por dia em comparação com 20 mg de paroxetina foram alvo de um estudo randomizado, duplamente cego e controlado com placebo.<sup>57</sup> No decorrer do referido estudo, não foi observada uma diferença estatisticamente significativa no número de sintomas de descontinuação entre os elementos que continuaram a tomar a agomelatina e os que transitaram para o placebo, ao fim de duas semanas. Os sintomas de descontinuação com uma prevalência de 10% ou mais ao fim de uma semana foram a insónia, tonturas, pesadelos/sonhos fora do normal, dores musculares, náuseas, corrimento nasal, diarreia e calafrios.

Os resultados do presente estudo não podem deixar de ser interpretados à luz das limitações devidas ao tamanho da amostra e à diferença no número de elementos que integraram o grupo dos 25 mg (22) e o dos 37,5 mg (3) de dose diária de agomelatina, o que limita de forma considerável a pertinência dos resultados obtidos. O facto de a agomelatina estar disponível há pouco tempo no mercado pode ser responsável pela ainda modesta prescrição médica, quando comparada com a dos outros fármacos antidepressivos (cerca de 1,5% do total, na farmácia Luciano e Matos, no período do estudo). Por este motivo, surge a necessidade de um maior número de estudos como o presente, embora numa escala mais alargada. Sabe-se que os estudos observacionais são sujeitos a um maior número de erros sistemáticos, uma vez que a exposição ocorre sem a participação do investigador e de acordo com variáveis que estão fora do seu controlo. No entanto, permitem utilizar um medicamento fora do contexto do ensaio clínico, possibilitando assim a inclusão de doentes que não reúnem os critérios rigorosos exigidos por aquele e que refletem mais aproximadamente a prática clínica. Torna-se por este motivo necessária a realização de

estudos num contexto de “mundo real”, em que os doentes com depressão *major* apresentam outras patologias e terapêuticas farmacológicas associadas.

Outras limitações devem ser tidas em consideração na medida em que é necessário ter em conta a possibilidade dos efeitos secundários não serem diretamente resultado da toma do antidepressivo em estudo, uma vez que podem ser confundidos com sintomas da depressão<sup>86</sup>, e a existência de terapêutica farmacológica concomitante (em 92% dos casos) pode dificultar a atribuição de determinada reação adversa à agomelatina. Muitos elementos não se lembravam do nome dos medicamentos que tomavam em associação com aquela, impossibilitando assim a determinação da existência de eventuais interações medicamentosas. A sua associação com inibidores potentes do CYP1A2 pode resultar num aumento da exposição à agomelatina<sup>75</sup>, logo a uma maior incidência de reações adversas e consequentemente a uma maior taxa de interrupção da terapêutica.

Uma vez que grande parte dos elementos (84%) não efetuou análises sanguíneas ao longo do tratamento para determinação do valor das transaminases hepáticas, não foi possível determinar a incidência desta reação adversa que assume especial relevância ao poder levar à descontinuação da terapêutica. Sempre que o aumento das transaminases séricas exceder 3 vezes o limite superior do normal e se se mantiver ao fim de 48 horas após a primeira análise, recomenda-se a suspensão da terapêutica, até que os valores voltem ao normal.<sup>75</sup>



## 6. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo parecem indicar que a ocorrência de efeitos adversos associados à terapêutica com agomelatina não é uma causa importante de abandono da terapêutica. Mais, entre os indivíduos que concluíram ou interromperam a terapêutica por qualquer motivo, o fármaco em estudo foi associado a sintomas de descontinuação por um quarto das mulheres deste grupo. Assim e considerando que os resultados deste estudo também sugerem que as mulheres parecem ter uma maior tendência para interromper a terapêutica com a agomelatina, parece-nos não ser excessivo considerar que as mulheres tratadas com agomelatina devem ser alvo de um acompanhamento terapêutico mais atento e próximo de modo a melhorar a adesão ao tratamento e conseqüentemente otimizar os resultados terapêuticos.

Apesar das evidentes limitações do nosso trabalho, os resultados obtidos indicam que, à semelhança do que se verificou nos estudos clínicos que a envolveram, a agomelatina não parece originar efeitos adversos graves, nem suficientemente intensos para levarem ao abandono da terapêutica, podendo assim ser uma alternativa útil no tratamento da depressão *major*, graças ao seu perfil de tolerabilidade.

Uma vez que o inovador mecanismo de ação da agomelatina parece conferir-lhe um perfil de reações adversas e de segurança diferente do dos outros antidepressivos, e porque este foi o motivo que levou à sua aprovação e não uma eficácia terapêutica superior, justifica-se avaliar a prevalência de efeitos secundários e a taxa de adesão ao tratamento através da realização de mais estudos observacionais, em doentes que apresentam comorbilidades e variados perfis farmacoterapêuticos. Apenas desta forma será possível definir o real valor da agomelatina no tratamento da depressão *major*.



## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malhi GS, Adams D, Porter R, Wignall A, Lampe L, O'Connor N, Paton M, Newton LA, Walter G, Taylor A, Berk M, Mulder RT. Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2009; 119(439): 8 – 26.
2. World Health Organization (WHO), Mental Health – Disorders Management [online] 2012. [acedido a 8 de Maio de 2012]. Disponível em: [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en/index.html](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/index.html).
3. Gusmão RM, Xavier M, Heitor MJ, Bento A, Caldas de Almeida, JM. O peso das perturbações depressivas: Aspectos epidemiológicos globais e necessidades de informação em Portugal. *Acta Méd Port*. 2005; 18: 129 – 146.
4. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Katz SJ, Kessler RC, Kovess V, Lépine JP, Ormel J, Polidori G, Russo LJ, Vilagut G, for the ESEMed/MHEDEA 2000 Investigators. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMed) project. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 420: 21 – 27.
5. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen H.-C. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharm*. 2011; 21: 655 – 679.
6. Murray, CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease: a Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Harvard University Press, 1996.
7. Guimarães S, Moura D, Silva PS. Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas, 5ª ed. Porto: Porto Editora; 2006. p. 99 – 109.
8. American Psychiatric Association (APA). DSM-IV: Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 4ª ed. Lisboa: Climepsi Editores; 1996. p. 325 – 388.
9. Mann JJ. The medical management of depression. *N Eng J Med*. 2005; 353: 1819 – 1834.
10. World Health Organization (WHO). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical and Diagnosis Guidelines [online] 1992. [acedido a 11 de Maio de 2012]. Disponível em: <http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf>.
11. Milak MS, Parsey RV, Keilp J, Oquendo MA, Malone KM, Mann JJ. Neuroanatomic correlates of psychopathologic components of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 397 – 408.
12. Guimarães S, Moura D, Silva PS. Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas, 5ª ed; Porto: Porto Editora, 2004. p. 54 – 65.
13. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. Anatomia e Fisiologia, Tradução da 8ª ed. Loures: Lusociência; 2011. p. 407 – 421.
14. Wong ML, Licino J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 2: 343 – 351.
15. Rang HP, Dale MM, Ritter LM, Moore PK. Farmacologia, Tradução da 5ª edição americana. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p. 610 – 626.
16. Thase ME, Frank E, Kupfer DJ. Handbook of depression: Treatment, assessment and research. Dorsey, Homewood, Illinois: Eds Beckham EE & Leber WR; 1985. p. 816 – 913.
17. Hyman SE, Mental illness. Genetically complex disorders of neural circuitry and neural communication. *Neuron*. 2000; 28: 321 – 323.

18. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2000; 157: Suppl: 1 – 45.
19. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss A, Krebs EE, Moore CG, Morgan L, Lohr KN. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American college of physicians. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 734 – 750.
20. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Muzzina C. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61: 714 – 719.
21. Geddes, JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003; 361: 653 – 661.
22. Demyttenaere K. Agomelatine: a narrative review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011; 21: S703 – S709.
23. World Health Organization (WHO), Regional Office for Europe's Health Evidence Network: What are the most effective diagnostic and therapeutic strategies for the management of depression in specialist care? [online] 2005. [acedido a 9 de Maio de 2012]. Disponível em: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/74676/E86602.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/74676/E86602.pdf)
24. Richelson, E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76: 511 – 527.
25. Howland, RH. A benefit-risk assessment of agomelatina in the treatment of major depression. *Drug Saf*. 2011; 34(9): 709 – 731.
26. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., Infomed – Base de dados de medicamentos de uso humano [online]. Lisboa, Portugal; [acedido em 16 Julho 2012]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=51558&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51558&tipo_doc=rcm)
27. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., Infomed – Base de dados de medicamentos de uso humano [online]. Lisboa, Portugal; [acedido em 16 Julho 2012]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=4447&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4447&tipo_doc=rcm)
28. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss A, Krebs EE, Moore CG, Morgan L, Lohr KN. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American college of physicians. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 734 – 750.
29. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1537 – 1547.
30. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., Infomed – Base de dados de medicamentos de uso humano [online]. Lisboa, Portugal; [acedido em 19 Julho 2012]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=2931&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2931&tipo_doc=rcm)
31. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR): Treatment of depression – newer pharmacotherapies. Evidence report/technology assessment n° 7. Washington D. C. Março, 1999 (publicação da AHCPR n° 99 – E013).
32. Martinez JM, Katon W, Greist JH, Kroenke K, Thase ME, Meyers, Adam L, Edwards SE, Marangell LB, Shoemaker S, Swindle R. A pragmatic 12-week, randomized trial of duloxetine versus generic selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of adult outpatients in a moderate-to-severe depressive episode. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27: 17 – 26.
33. Nieuwstraten CE, Dolovich LR. Bupropion versus selective serotonin-reuptake inhibitors for treatment of depression. *Ann Pharmacother*. 2001; 35:1608 – 1613.

34. Frecska E. Trazodone – its multifunctional mechanism of action and clinical use. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2010; 12: 477 – 482.
35. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., Infomed – Base de dados de medicamentos de uso humano [online]. Lisboa, Portugal; [acedido em 19 Julho 2012]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=8540&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8540&tipo_doc=rcm)
36. Watanabe N, Omori IM, Nakawaga A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Toshi A. Safety Reporting and Adverse-Event Profile of Mirtazapine Described in Randomized Controlled Trials in Comparison with Other Classes of Antidepressants in the Acute-Phase Treatment of Adults with Depression. *CNS Drugs.* 2010; 24 (1): 35 – 53.
37. Hamon M, Bourgoin S. Pharmacological profile of antidepressants: a likely basis for their efficacy and side effects? *Eur Neuropsychopharm.* 2006; 16: S625 – S632.
38. Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, Renard P, Muñoz C, Millan MJ. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9(8): 628 – 642.
39. Dubocovich ML. Drug evaluation: agomelatine targets a range of major depressive disorder symptoms. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006; 7: 670 – 680.
40. Pandi-Perumal SR, Smits M, Spence W, Srinivasan V, Cardinali DP, Lowe AD, Kayumov L. Dim light melatonin onset (DLMO): A tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Prog in Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31: 1 – 11.
41. Sousa Neto JA, Freire de Castro B. Melatonina, ritmos biológicos e sono – uma revisão da literatura. *Rev Bras Neurol.* 2008; 44(1): 5 – 11.
42. Reppert SM. Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein-coupled receptors. *J Biol Rhythms.* 1997; 12: 528 – 531.
43. Borjigin J, Li X, Snyder SH. The pineal gland and melatonin: molecular and pharmacologic regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999; 39: 53 – 65.
44. Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60(sup. 17): 28 – 31, discussion 46 – 48.
45. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs.* 2005; 65(7): 927 – 947.
46. Lockley SW, Skene DJ, Tabandeh H, Bird AC, DeFrance R, Arendt J. Relationship between napping and melatonin in the blind. *J Biol Rhythms.* 1997; 12: 16 – 25.
47. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006; 21(1): S11 – S15.
48. San L, Arranz B. Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry.* 2008; 23: 396 – 402.
49. Delagrangé P, Boutin JA. Therapeutic potential of melatonin ligands. *Chronobiol Int.* 2006; 23: 413 – 418.
50. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, Rivet J-M, Cussac D. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 306(3): 954 – 964.
51. Millan, MJ. Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: Focus on novel therapeutic strategies. *Thérapie.* 2005; 60: 441 – 460.

52. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., Legislação farmacêutica compilada [online]. Lisboa, Portugal; [acedido em 25 Julho 2012]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)
53. Papakostas GI. Tolerability of modern antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 8 – 13.
54. Goethe JW, Wooley SB, Cardoni AA, Woznicki BA, Piez DA. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: side effects and other factors that influence medication adherence. *J Clin Psychopharmacol*. 2007; 27: 451 – 458.
55. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, 3rd ed. 2010 [online]. Arlington, USA; [acedido em 20 Julho 2012]. Disponível em: [http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic\\_7.aspx](http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_7.aspx)
56. Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs*. 2010; 24: 479 – 499.
57. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004; 19: 270 – 280.
58. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(10): 1259 – 1272.
59. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-Blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacology*. 2008; 28: 329 – 333.
60. Montejo AL, Prieto N, Terleira A, Matias J, Alonso S, Paniagua G, Naval S, Parra DG, Gabriel C, Mocaër E, Portolés A. Better sexual acceptability of agomelatine when compared to paroxetine in healthy male volunteers using the PRSexDQ Scale. *Eur J Neuropsychopharmacol*. 2007; 17: S349.
61. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Bacciochi JR, Bagby RM. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2006; 61: 276 – 281.
62. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C, Bass KI, Donahue RMJ, Jamerson BD, Metz A. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 357 – 366.
63. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 1577 – 1579.
64. Sundstrom-Poromaa I, Bixo M, Bjorn I, Nordh O. Compliance to antidepressant drug therapy for treatment of premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2000; 21: 205 – 211.
65. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F, for the Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2001; 63: 10 – 21.
66. Kikuchi T, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Kashima H. Patient's attitudes toward side effects of antidepressants: an Internet Survey. *Eur Arch Clin Neurosci*. 2011; 261: 103 – 109.

67. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., Prontuário terapêutico 2011 [online]. Lisboa, Portugal; [acedido em 9 Maio 2012]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/PRONTUARIO/pt10\\_web.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/PRONTUARIO/pt10_web.pdf).
68. Montgomery SA. Major depressive disorders: clinical efficacy and tolerability of agomelatina, a new melatonergic agonist. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006; 16: S633 – S638.
69. EMA – European Medicines Agency, Human medicines – Product information [online]. London, England; [acedido em 19 Julho 2012]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000572/WC500036781.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000572/WC500036781.pdf)
70. Fava M, Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Quitkin F, Stewart J, McGrath P. Switching to bupropion in fluoxetine-resistant major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2003; 15: 17 – 22.
71. DeBattista C, Solvason HB, Poirier J, Kendrick E, Schatzberg AF. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2003; 23: 27 – 30.
72. Lôo H, Hale A, D’Haenen. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT<sub>2C</sub> antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002; 17: 239 – 247.
73. Kennedy S, Emsley RA. Placebo-controlled trial of agomelatine, in the treatment of major depressive disorder. *Eur Psychopharmacol*. 2006; 16(2): 93 – 100.
74. Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptor agonist with 5-HT<sub>2C</sub> antagonist properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10(5): 661 – 673.
75. EMA – European Medicines Agency, Human medicines – Product information [online]. London, England; [acedido em 25 Julho 2012]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000915/WC500046227.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf)
76. Drago F, Busa L. Acute low doses of melatonin restore full sexual activity in impotent male rats. *Brain Res*. 2000; 878: 98 – 104.
77. Hull EM, Muschamp JW, Sato S. Dopamine and serotonin: influences on male sexual behavior. *Physiol Behav*. 2004; 83: 291 – 307.
78. Klint T, Larsson K. Clozapine acts as a 5HT<sub>2</sub> antagonist by attenuating DOI-induced inhibition of male rat sexual behavior. *Psychopharmacol*. 1995; 119: 291 – 294.
79. INE – Instituto Nacional de Estatística, I.P. Resultados Provisórios dos Censos 2011, Lisboa, Portugal [online] 2011. [acedido em 6 Agosto 2012]. Disponível em: [http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_publicacoes&PUBLICACOESpubbou=122073978&PUBLICACOESmodo=2](http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpubbou=122073978&PUBLICACOESmodo=2)
80. EMA – European Medicines Agency. CMHP assesment report for Valdoxan. 20 November 2008 [online]. London, England; [acedido a 2 de Setembro de 2012]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000915/WC500046226.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000915/WC500046226.pdf)

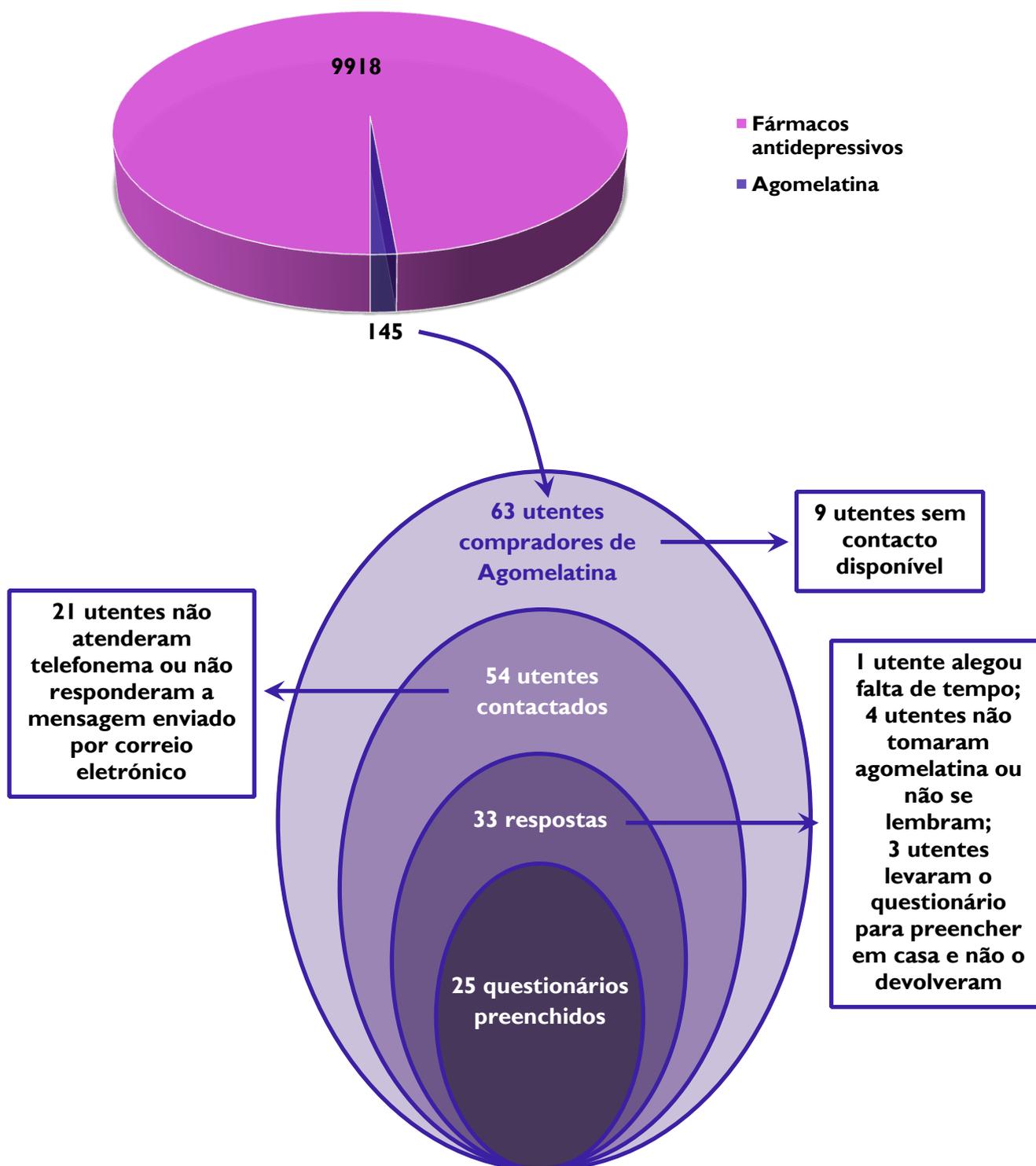
81. Novartis. Clinical trial results database [online]. Basel, Switzerland. [acedido a 2 de Setembro de 2012]. Disponível em: <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/product.jsp?divisionId=2&productID=268&diseaseAreaID=3>
82. Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F. Agomelatine prevents elapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70 (8): 1128 – 1137.
83. Zajecka J, Schatzberg A, Stahl S, Shah A, Caputo A, Post, A. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30: 135 – 144.
84. Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, Caputo A, Shah A, Post A. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 71(5): 616 – 626.
85. Hale A, Corral RM, Mencacci C, Ruiz JS, Severo CA, Gentil V. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010; 25: 305 – 314.
86. Uher R, Farmer A, Henigsberg N, Rietschel M, Mors O, Maier W, Kozel D, Hauser J, Souery D, Placentino A, Strohmaier J, Perroud N, Zobel A, Rajewska-Rager A, Dernovsek MZ, Larsen ER, Kalember P, Giovannini C, Barreto M, McGuffin P, Aitchison KJ. Adverse reactions to antidepressants. *Br J Psychiatry*. 2009; 195: 202 – 210.



## 8. ANEXOS

### 8.1 Fluxograma do método de seleção da amostra

#### Unidades de embalagens dispensadas



## 8.2 Questionário aos participantes do estudo

1. **Sexo:** Feminino ( ) Masculino ( )
2. **Idade:** \_\_\_\_\_ anos
3. **Escolaridade:** Sem qualquer nível de ensino ( )  
 Ensino básico 1º Ciclo – 1º ao 4º ano ( )  
 2º Ciclo completo – 5º e 6º ano ( )  
 3º Ciclo completo – 7º ao 9º ano ( )  
 Ensino secundário completo – 10º ao 12º ano ( )  
 Ensino superior completo ( )
4. **Antes de começar a tomar o Valdoxan<sup>®</sup>, o seu médico prescreveu-lhe análises sanguíneas?** Sim ( ) Não ( )  
 Se respondeu Sim, fez novas análises ao longo do tratamento? Sim ( ) Não ( )
5. **Há quanto tempo toma o Valdoxan<sup>®</sup>?** \_\_\_\_\_ mês(es)
6. **Quantos comprimidos toma por dia?** \_\_\_\_\_ comprimido(s)
7. **A que horas toma o Valdoxan<sup>®</sup>?** \_\_\_\_\_
8. **Alguma vez parou de tomar Valdoxan<sup>®</sup>?** Sim ( ) Não ( )  
 Se respondeu Sim, deixou de tomar por indicação do médico? Sim ( ) Não ( )  
 Qual o motivo para parar de tomar o Valdoxan<sup>®</sup>? Selecione:  
 Efeito(s) secundário(s) ( )  
 Caso assinale esta opção, diga qual(ais):  
 \_\_\_\_\_  
 Tratamento não funcionou ( )  
 Doença tratada ( )  
 Outro(s) ( )  
 Se outro(s) motivo(s), qual(ais)? \_\_\_\_\_
- Sentiu algum efeito indesejável quando interrompeu/parou o tratamento?  
 Sim ( ) Não ( )  
 Se Sim, qual(ais)? \_\_\_\_\_
9. **Toma mais algum medicamento para além do Valdoxan<sup>®</sup>?** Sim ( ) Não ( )  
 Se respondeu Sim, indique o nome dos medicamentos: \_\_\_\_\_
10. **Desde que começou a tomar Valdoxan<sup>®</sup>, começou a sentir estes efeitos?**
  - Pensamentos/Comportamentos suicidas mais intensos? Sim ( ) Não ( )
  - Comportamento mais agressivo, de oposição e ira? Sim ( ) Não ( )
  - Vertigens/Tonturas Sim ( ) Não ( )
  - Sonolência Sim ( ) Não ( )
  - Cefaleias (dores de cabeça) Sim ( ) Não ( )
  - Enxaquecas Sim ( ) Não ( )
  - *Insónias:*
    - Dificuldade em adormecer Sim ( ) Não ( )
    - Acordar durante a noite sem conseguir adormecer de novo Sim ( ) Não ( )
  - Ansiedade Sim ( ) Não ( )
  - Náuseas (enjoos) Sim ( ) Não ( )
  - Vômitos Sim ( ) Não ( )
  - Diarreia Sim ( ) Não ( )
  - Obstipação Sim ( ) Não ( )

- |   |                      |                 |
|---|----------------------|-----------------|
| - Dor abdominal (dor de barriga)  | Sim ( )              | Não ( )         |
| - Hiperidrose (produção de suor excessiva)  | Sim ( )              | Não ( )         |
| - Lombalgia (dor nas costas)  | Sim ( )              | Não ( )         |
| - Fadiga (cansaço)  | Sim ( )              | Não ( )         |
| - Aumento dos níveis sanguíneos das enzimas do fígado para um valor superior a 3 vezes o limite máximo do intervalo normal (apenas aplicável se realizadas as análises ao sangue) | Não fiz análises ( ) | Sim ( ) Não ( ) |
| - Parestesias (picadas nos dedos das mãos e dos pés)  | Sim ( )              | Não ( )         |
| - Visão turva   | Sim ( )              | Não ( )         |
| - Eczema  | Sim ( )              | Não ( )         |
| - Erupção cutânea eritematosa (manchas vermelhas na pele)   | Sim ( )              | Não ( )         |
| - Hepatite  | Sim ( )              | Não ( )         |
| - Pesadelos/Sonhos fora do normal   | Sim ( )              | Não ( )         |
| - Prurido (comichão)  | Sim ( )              | Não ( )         |
| - Aperto no peito   | Sim ( )              | Não ( )         |
| - Diminuição de apetite   | Sim ( )              | Não ( )         |
| - Boca seca   | Sim ( )              | Não ( )         |
| - Tremores  | Sim ( )              | Não ( )         |
| - Rinite (corrimento e/ou congestão nasal)  | Sim ( )              | Não ( )         |
| - Infecção do trato respiratório superior   | Sim ( )              | Não ( )         |
| - <i>Disfunção sexual:</i>  |                      |                 |
| Diminuição da excitação/desejo sexual   | Sim ( )              | Não ( )         |
| Dificuldade em atingir o orgasmo  | Sim ( )              | Não ( )         |
| - <i>Alteração do peso corporal:</i>  |                      |                 |
| Aumento de peso   | Sim ( )              | Não ( )         |
| Diminuição de peso  | Sim ( )              | Não ( )         |
| - <i>Alteração do ritmo cardíaco:</i>   |                      |                 |
| Aumento do ritmo cardíaco   | Sim ( )              | Não ( )         |
| Diminuição do ritmo cardíaco  | Sim ( )              | Não ( )         |
| Ocorrência de extrassístoles (batimento forte ou fora do lugar)   | Sim ( )              | Não ( )         |
| - <i>Alteração da pressão arterial:</i>   |                      |                 |
| Aumento da pressão arterial   | Sim ( )              | Não ( )         |
| Diminuição da pressão arterial  | Sim ( )              | Não ( )         |
| - Outro(s)  | Sim ( )              | Não ( )         |
| Se respondeu Sim, diga qual (ais): _____  |                      |                 |

11. **Se sentiu algum(s) deste(s) efeito(s) secundário(s), estes melhoraram ou pioraram com a continuação do tratamento?**

*Efeito secundário:*

- |       |              |            |
|-------|--------------|------------|
| _____ | Melhorou ( ) | Piorou ( ) |
| _____ | Melhorou ( ) | Piorou ( ) |
| _____ | Melhorou ( ) | Piorou ( ) |

12. **Se sentiu algum(s) deste(s) efeito(s) secundário(s), algum deles foi grave?**

(isto é, qualquer reação que motive morte, condicione risco de vida, motive ou prolongue hospitalização, resulte em incapacidade significativa ou persistente, condicione anomalia congénita ou malformação ou seja considerada pelo profissional de saúde "medicamente importante")

Sim ( ) Não ( )

Se respondeu Sim, diga qual (ais) e porquê: \_\_\_\_\_

