

Luísa Manuela Mendes Monteiro

**Os recetores da melatonina como novos alvos de fármacos
antidepressivos**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Luísa Manuela Mendes Monteiro

**Os recetores da melatonina como novos alvos de fármacos
antidepressivos**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Luísa Manuela Mendes Monteiro

**Os recetores da melatonina como novos alvos de fármacos
antidepressivos**

Atesto a originalidade do trabalho:

(Luísa Manuela Mendes Monteiro)

Projeto de Pós Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador:
Professor Doutor João Paulo Soares Capela

Porto, 2014

Resumo

A depressão é uma doença altamente complexa, cuja fisiopatologia não se encontra totalmente esclarecida. Das várias teorias debatidas para a base neuroquímica da depressão, a mais aceite é a teoria do deficit de monoaminas a nível cerebral. No entanto, têm surgido evidências de que a alteração dos ritmos circadianos poderá ser um dos principais responsáveis pelo desenvolvimento da patologia depressiva. Esta doença possui um forte impacto económico e social, com elevados gastos para o doente e para o sistema de saúde, afetando não só o doente, mas também quem o rodeia. O tratamento da depressão tem-se baseado em fármacos cujo mecanismo de ação envolve as monoaminas. Contudo, estes antidepressivos provocam muitos efeitos adversos e demoram cerca de oito semanas a iniciar melhoras no estado do doente. Surgiram no mercado, para o tratamento da depressão, os análogos da melatonina, que é responsável pela regulação dos ritmos circadianos. Esta dissertação tem como principais objetivos descrever novos alvos farmacológicos, dentro do sistema da melatonina, com potencial terapêutico no tratamento da depressão. Dentro do grupo dos análogos da melatonina destaca-se a agomelatina, cujo mecanismo de ação duplo (agonismo dos recetores MT₁ e MT₂ e antagonismo dos recetores 5-HT_{2C}) contribui para a sua eficácia no tratamento da depressão, além de possuir um início de ação rápido e menos efeitos adversos do que outros antidepressivos disponíveis até à sua comercialização. O ramelteão, tasimelteão e TIK-301, outros análogos da melatonina, mostraram-se muito promissores no tratamento de outras patologias, em particular perturbações do sono e do humor. O sistema da melatonina apresenta diversas vantagens como alvo terapêutico, principalmente no tratamento da depressão, quando comparado com outros grupos de antidepressivos habitualmente utilizados. Dado o desenvolvimento recente desta família de fármacos, muitos mais estudos e ensaios clínicos serão necessários para perceber qual será o papel desta nova classe terapêutica no tratamento da depressão e de outras patologias.

Abstract

Depression is a highly complex disease whose pathophysiology is not completely understood. Of the various theories discussed for the neurochemical basis of depression, the most accepted one is the deficit in monoamines in the brain theory. However, there is new evidence that the change in circadian rhythms may be a major contributor to the development of the depressive syndrome. This disease has a strong economic and social impact, with high costs for the patient and the healthcare system, affecting not only the patient but also those around him. Depression's treatment has been based on drugs whose mechanism of action involves monoamines. However, these antidepressants cause many adverse effects and take about eight weeks to initiate improvements in the patient's condition. Analogs of melatonin, which is responsible for the regulation of circadian rhythms, have been developed for the treatment of depression. This work's main objectives are to describe new pharmacological targets within the melatonin system, with therapeutic potential in the treatment of depression. Within the group of melatonin analogues, agomelatine stands out due to its dual mechanism of action (agonism of MT₁ and MT₂ receptors and antagonism of 5-HT_{2C} receptors), which contributes to its effectiveness in treating depression, as well as having a quick onset of action and less adverse effects than other antidepressants available until its marketing. Ramelteon, tasimelteon and TIK-301, other melatonin analogues, showed great promise in the treatment of other disorders, particularly sleep and mood disturbances. Melatonin's system has several advantages as a therapeutic target, particularly in the treatment of depression, when compared with commonly used antidepressants. Given the recent development of this family of drugs, many more studies and clinical trials will be necessary to understand what role this new therapeutic class will have in the treatment of depression and other disorders.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, o Professor Doutor João Paulo Soares Capela, por todo o apoio, atenção, disponibilidade e bons conselhos dados ao longo da execução desta dissertação.

Aos meus amigos, que me apoiam sempre e me fazem querer ser melhor, obrigado por acreditarem em mim, mesmo quando eu própria tenho dúvidas.

E um obrigado muito especial aos meus pais, por estarem comigo a cada passo da minha vida, apoiando-me e transmitindo-me amor e calma, e sem nunca deixarem de me fazer acreditar que sou capaz e incentivar a ser melhor.

Índice

I. Introdução	1
1.1. Objetivos.....	2
1.2. Metodologia.....	2
II. Depressão: caracterização e impacto socioeconómico.....	4
2.1 Fisiopatologia da depressão	6
III. Tratamento antidepressivo.....	11
3.1. Tratamento farmacológico clássico	12
3.1.1. Inibidores da recaptção de monoaminas.....	14
3.1.2. Inibidores da monoaminoxidase.....	16
3.1.3. Outros antidepressivos (“Atípicos”).....	17
3.2. Desvantagens dos antidepressivos clássicos	18
IV. Ritmos circadianos na depressão e a influência da melatonina.....	21
4.1. Sistema da melatonina	23
4.1.1. Agomelatina	28
4.1.2. Ramelteão.....	35
4.1.3. Tasimelteão	37
4.1.4. TIK-301.....	38
4.2. Vantagens e desvantagens do sistema da melatonina.....	39
4.3. Futuro do sistema da melatonina: potenciais aplicações terapêuticas	42
V. Conclusão.....	45

VI. Referências Bibliográficas..... 46

Índice de figuras

Figura 1. Evolução dos encargos do SNS e dos utentes com fármacos antidepressivos entre 2000 e 2012.....	5
Figura 2. Evolução dos encargos do SNS com as principais substâncias ativas antidepressivas entre 2000 e 2012. Especial ênfase para a agomelatina.....	6
Figura 3. Esquematização da localização do SCN no cérebro humano.....	21
Figura 4. Esquematização da biossíntese da melatonina.....	24
Figura 5. Representação da estrutura e fórmula química da agomelatina.....	28
Figura 6. Representação das estruturas químicas dos dois principais metabolitos da agomelatina.....	33
Figura 7. Representação da estrutura química do ramelteão.....	36
Figura 8. Representação da estrutura química do tasimelteão.....	37
Figura 9. Representação da estrutura química do TIK-301.....	38

Índice de tabelas

Tabela I. Resumo de várias hipóteses relativas à fisiopatologia da depressão.....	6
Tabela II. Resumo de algumas das principais características das classes de antidepressivos que atuam pela inibição da recaptção de monoaminas.....	15
Tabela III. Efeitos da melatonina e dos seus análogos.....	26
Tabela IV. Exemplos de alguns ensaios efetuados para avaliar a eficácia da agomelatina no tratamento da depressão major.....	30

Abreviaturas

5-HT – Serotonina

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro

CYP 450 – Citocromo P450

DA – Dopamina

EM – Esclerose múltipla

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FDA – Agência do Medicamento e Alimento dos Estados Unidos da América (“*Food and Drug Administration*”)

iMAOs – Inibidores da monoaminoxidase

MAO – Monoaminoxidase

NA – Noradrenalina

NARIs – Inibidores seletivos da recaptção da noradrenalina

OMS – Organização Mundial de Saúde

REM – Movimento rápido dos olhos (do inglês “*rapid eye movement*”)

SAD – Desordem afetiva sazonal

SCN – Núcleo supraquiasmático

SNC – Sistema nervoso central

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SSRIs – Inibidores seletivos da recaptção da serotonina

TCA – Antidepressivos tricíclicos

I. Introdução

A depressão é uma das patologias mais comuns na prática clínica e encontra-se dentro das dez principais causas de morbilidade e mortalidade, sendo aproximadamente duas vezes mais prevalente nas mulheres do que nos homens (Van de Velde *et al.*, 2010; WHO, 2012). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que a nível mundial, cerca de 350 milhões de pessoas sofram de uma patologia depressiva ao longo da sua vida. A OMS afirma também que, no futuro, a depressão será a segunda principal causa de incapacidades (WHO, 2012). Estima-se que cerca de 35% dos europeus sofrem de doenças mentais, como a depressão (Olesen e Leonardi, 2003).

A depressão caracteriza-se por ser uma patologia heterogénea, com um grande impacto socioeconómico, tanto na vida dos doentes e familiares, como na sociedade em geral (Nestler *et al.*, 2002). Reúne sintomas que envolvem o corpo, o humor, os pensamentos e os comportamentos, afetando o quotidiano do doente. Melancolia, perda de interesse por atividades habitualmente tidas como agradáveis e cansaço fácil são alguns dos principais sintomas descritos na depressão (O'Donnell e Shelton, 2011).

Apesar do investimento na investigação da patologia depressiva e das várias teorias existentes, ainda não existem certezas acerca das causas e dos mecanismos fisiopatológicos da depressão (Lanfume *et al.*, 2013). Contudo, a teoria mais aceite defende que a depressão pode ser causada por um desequilíbrio químico no cérebro, associado com uma diminuição da quantidade de alguns neurotransmissores na fenda sináptica (Hasler, 2010; Lanfume *et al.*, 2013).

Atualmente, o tratamento desta doença consiste essencialmente em psicoterapia e terapia medicamentosa, sendo que existe uma ampla gama de diferentes antidepressivos, o que permite ao médico encontrar a melhor abordagem terapêutica para cada doente (Catena-Dell'Osso *et al.*, 2012). No entanto, apesar da disponibilidade de vários tratamentos, a depressão nem sempre é diagnosticada e tratada de forma adequada, pois apesar dos fármacos utilizados atualmente serem eficazes em muitos doentes, apresentam ainda várias limitações (Gusmão *et al.*, 2005). Apenas um terço dos doentes medicados responde efetivamente ao tratamento com antidepressivos e só metade apresenta uma redução de 50% na intensidade dos seus sintomas ao fim de 12 a 14 semanas de tratamento farmacológico (Wiles *et al.*, 2013). As classes de antidepressivos mais prescritas atualmente são as seguintes: antidepressivos tricíclicos

(TCAs), inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRIs), inibidores da monoaminoxidase (iMAOs) e antidepressivos atípicos (Lanfume *et al.*, 2013).

Dada a falta de uma resposta efetiva ao tratamento da depressão em muitos doentes pelos antidepressivos atuais, há uma procura constante de novos antidepressivos por parte da indústria farmacêutica. Nesse âmbito, surgiram recentemente como novos alvos farmacológicos a melatonina e os seus recetores MT₁ e MT₂ (Catena-Dell'Osso *et al.*, 2012). A melatonina é um neurotransmissor, muitas vezes designado como neurohormona, envolvido na sincronização dos ritmos circadianos, que se encontram alterados na depressão. A agomelatina foi o primeiro antidepressivo dentro desta classe a ser comercializado, após aprovação, em 2009, pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). É um agonista com elevada afinidade para os recetores MT₁ e MT₂, além de possuir atividade antagonista dos recetores 5-HT_{2C}. Esta descoberta pode levar à procura de novos fármacos ou novos alvos farmacológicos no tratamento da depressão, melhorando assim a eficácia do tratamento e reduzindo os efeitos adversos associados que, não raras vezes, contribuem para a descontinuação do tratamento e podem resultar em consequências graves para o doente (Audinot *et al.*, 2003; Catena-Dell'Osso *et al.*, 2012; Millan *et al.*, 2003).

1.1. Objetivos

Esta dissertação tem como principais objetivos descrever os novos alvos farmacológicos, dentro do sistema da melatonina, com potencial terapêutico no tratamento da depressão. Serão descritos os novos fármacos que surgiram dentro deste grupo, assim como aqueles em ensaios clínicos com potencial terapêutico. Além disso, serão descritas as potenciais vantagens e desvantagens deste novo grupo farmacoterapêutico. Acresce o intuito de compreender o impacto socioeconómico da depressão, bem como identificar os tratamentos mais utilizados e as suas falhas.

1.2. Metodologia

Para este trabalho de revisão, realizou-se uma pesquisa de artigos em vários motores de busca como o Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), o Science

Direct (<http://www.sciencedirect.com/>), o b-on (<http://www.b-on.pt/>), o UpToDate (<http://www.uptodate.com/pt/home>), assim como o Google Académico (<http://scholar.google.pt/>).

A partir dos motores de busca, utilizaram-se as palavras-chave “depression”, “antidepressants”, “agomelatine”, “ramelteon”, “melatonin”, “melatonin receptors” e “circadian rhythms”. Foram ainda incluídas publicações de órgãos oficiais, bem como informações contidas em livros médicos sobre o tema em discussão. Esta procura contém bibliografia que engloba datas entre os anos de 1998 a 2014, sendo que se privilegiaram as datas mais recentes, nomeadamente as compreendidas entre 2008 e 2014.

II. Depressão: caracterização e impacto socioeconómico

A depressão é uma doença que provoca uma sensação persistente de tristeza e melancolia, associada com perda de esperança, anedonia e dificuldade de concentração (Ressler e Nemeroff, 2000). Podem também verificar-se alterações de apetite e sono, fadiga, letargia, preocupação, desespero e irritabilidade (Bodinat *et al.*, 2010). Envolve o corpo, o humor, os pensamentos e os comportamentos, afetando a forma como a pessoa se sente em relação a si própria e como pensa sobre as coisas e as pessoas que a rodeiam. A depressão surge sob diferentes formas e estas são classificadas de acordo com a natureza e duração dos sintomas. Este trabalho irá focar-se na depressão major, que se caracteriza por sintomas severos que interferem com a capacidade de realizar as atividades do quotidiano, e cujos episódios ocorrem habitualmente com alguma frequência ao longo da vida (O'Donnell e Shelton, 2011).

Mais de um terço dos europeus sofre de doenças mentais, que podem começar numa idade jovem e tendem a ser crónicas ou recorrentes (Miret *et al.*, 2013). A prevalência da depressão ao longo da vida é de 14,6% em países mais ricos e de 11,1% nos países mais pobres. A idade média em ambos os casos é de cerca de 25 anos, sendo que as mulheres têm duas vezes maior incidência desta doença do que os homens (Bromet *et al.*, 2011).

Os doentes deprimidos têm menor capacidade de se adaptarem a mudanças de vida e de se prepararem para o futuro, o que pode conduzir a uma morte prematura por suicídio. Na Europa, cerca de 59 mil pessoas suicidam-se todos os anos devido à depressão, sendo a principal causa de morte em jovens adultos (Miret *et al.*, 2013).

A depressão tem um forte impacto socioeconómico, pois além das dificuldades para o doente e familiares e do risco aumentado de suicídio, o custo estimado por caso de depressão a nível europeu, em 2004, era de cerca de 3 826 €. O custo, na Europa, decorrente das despesas com a depressão e a doença bipolar, é de cerca de 106 mil milhões de euros, valor que corresponde a quase metade do total gasto com as doenças mentais (Andlin-Sobocki *et al.*, 2005).

Portugal é um dos países da Europa com maior prevalência de doenças mentais. Em 2009, um em cada cinco portugueses sofria de uma doença psiquiátrica e cerca de

43% da população já teve, ao longo da vida, uma perturbação deste tipo (Furtado *et al.*, 2010).

Foi efetuado um estudo em Portugal Continental, entre 2000 e 2012, sobre a evolução da utilização de psicofármacos (ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, antidepressivos e antipsicóticos) (Furtado, 2014). Verificou-se que o consumo de antidepressivos aumentou 240% ao longo do período avaliado, podendo este aumento ser explicado pela aprovação de novas medidas terapêuticas e pela utilização mais prolongada deste tipo de fármacos. O encargo dos utentes manteve-se aproximadamente constante até 2010, quando sofreu um aumento acentuado, tendo diminuído novamente em 2012. Até 2010, verificou-se um aumento dos encargos do Sistema Nacional de Saúde (SNS) com os psicofármacos, nomeadamente com os antidepressivos, tendo posteriormente esta despesa diminuído devido à redução dos preços e à revogação do regime especial de comparticipação do Estado (Figura 1). Os encargos do SNS diminuíram para todos os antidepressivos exceto para a agomelatina, uma vez que ainda não existem medicamentos genéricos comparticipados deste fármaco e a sua prescrição tem vindo a aumentar gradualmente (Figura 2) (Furtado, 2014).

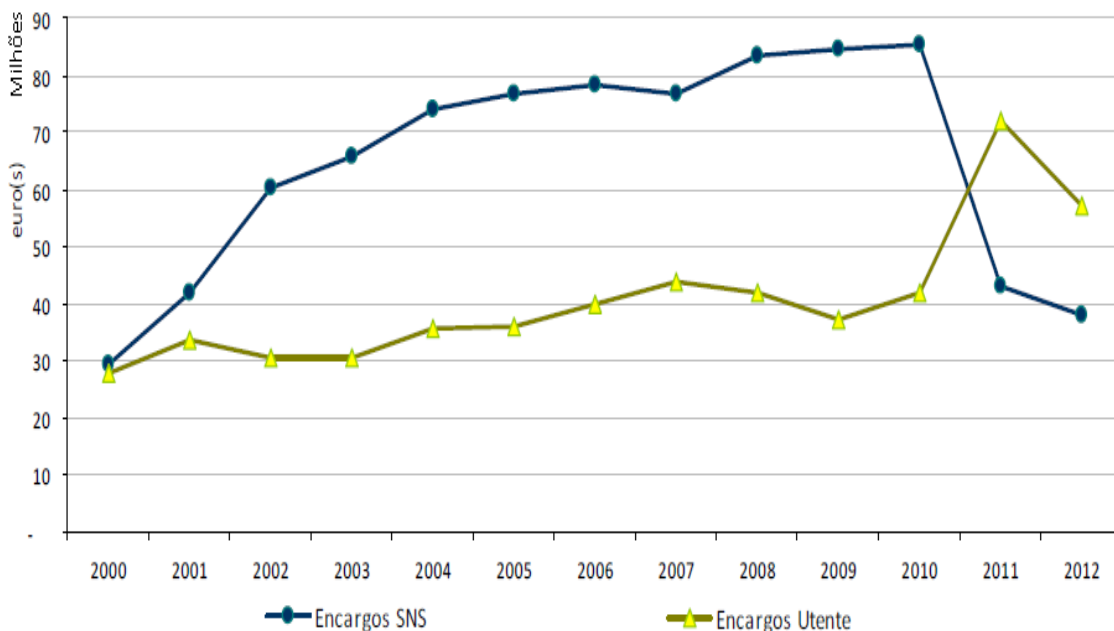


Figura 1. Evolução dos encargos do SNS e dos utentes com fármacos antidepressivos entre 2000 e 2012 (retirado de Furtado, 2014).

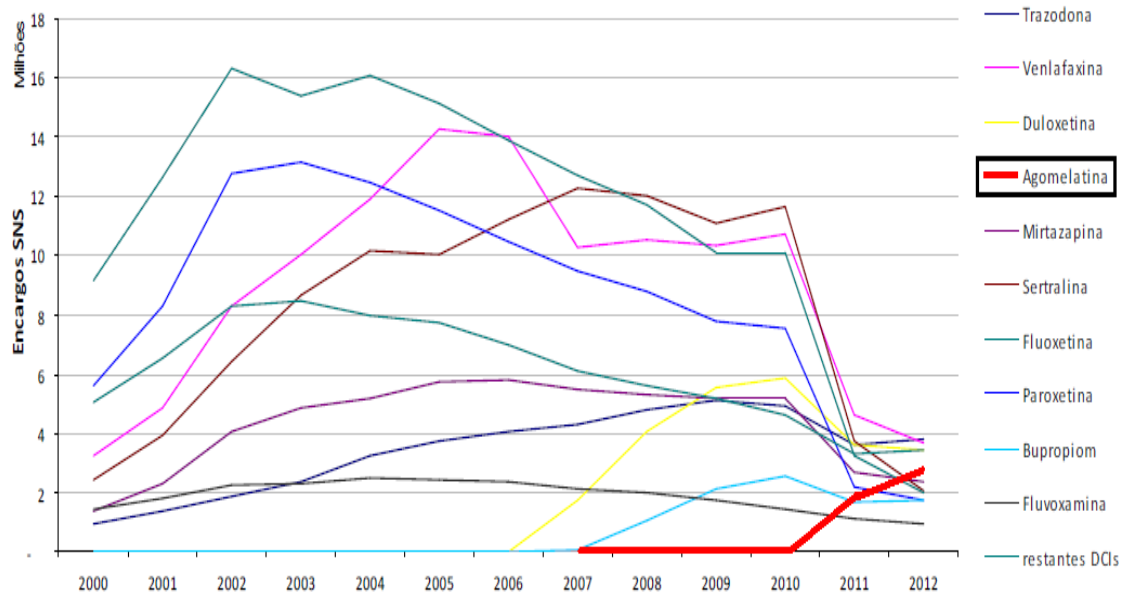


Figura 2. Evolução dos encargos do SNS com as principais substâncias ativas antidepressivas entre 2000 e 2012. Especial ênfase para a agomelatina, assinalada no gráfico com a linha vermelha (retirado de Furtado, 2014).

2.1 Fisiopatologia da depressão

Apesar do investimento na investigação da patologia depressiva e das várias teorias existentes, ainda não existem certezas acerca das causas e dos mecanismos fisiopatológicos da depressão, pois trata-se de uma doença complexa (Lanfumej *et al.*, 2013; Srinivasan *et al.*, 2009). A Tabela I resume várias hipóteses referentes à fisiopatologia da depressão. A existência de várias teorias e a eficácia variável dos fármacos antidepressivos disponíveis levam a crer que a depressão é uma doença heterogênea, tanto a nível clínico como etiológico (Hasler, 2010; Lanfumej *et al.*, 2013).

Tabela I. Resumo de várias hipóteses relativas à fisiopatologia da depressão (adaptado de Hanson *et al.*, 2011; Hasler, 2010).

Hipótese	Principal ponto a favor	Principal ponto contra
Vulnerabilidade genética	Evidências de que existe uma forte componente genética no risco de desenvolver uma	Não foram identificados genes de risco para a depressão

	depressão	
Alteração da atividade do sistema hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA)	Explicação plausível para o <i>stress</i> ser fator de risco para a depressão	Fármacos direcionados para o sistema HPA não produzem efeitos antidepressivos consistentes
Deficiência em monoaminas	A maioria dos fármacos que inibem a recaptção de monoaminas tem propriedades antidepressivas	Deficiência em monoaminas poderá ser um efeito secundário de outras anomalias a nível cerebral
Desregulação do sistema neuronal do glutamato	Efeitos aparentemente eficazes e rápidos de fármacos direcionados para o sistema neuronal do glutamato	Especificidade questionável, já que o glutamato, enquanto neurotransmissor excitatório, está envolvido em quase todas as atividades cerebrais
Alterações da neurogénese	O tratamento com antidepressivos ou eletroconvulsivoterapia conduz ao aumento da neurogénese	Indução da desregulação da neurogénese em ensaios clínicos com animais não os tornou mais sensíveis ao <i>stress</i> nem provocou comportamento depressivo
Ritmos circadianos alterados	Manipulação dos ritmos circadianos pode ter eficácia antidepressiva	Desconhecem-se os mecanismos moleculares da ligação entre perturbações dos ritmos circadianos e depressão

A teoria mais explorada ao longo dos anos é a da deficiência dos neurotransmissores monoaminérgicos a nível cerebral, que aponta para uma interação complexa entre os neurotransmissores disponíveis e a regulação e especificidade dos recetores (Lanfumey *et al.*, 2013). Esta teoria defende que a depressão pode ser causada por um desequilíbrio químico no cérebro, existindo uma diminuição de monoaminas na fenda sináptica. Tal pode ocorrer porque a produção destas monoaminas é insuficiente ou porque a sua recaptção e eliminação está a ocorrer a um ritmo muito acelerado (Catena-Dell'Osso *et al.*, 2012; Lanfumey *et al.*, 2013).

Os principais neurotransmissores envolvidos no controlo do humor e, consequentemente, na depressão são a serotonina (5-HT), a noradrenalina (NA) e a dopamina (DA). A serotonina interfere no humor, sono e libido, e a falta deste neurotransmissor parece conduzir a ansiedade, obsessões e compulsões (Sharp e Cowen, 2011). A noradrenalina promove o bom humor e excitação física e mental, estando relacionada com o estado de alerta, energia, atenção, interesse na vida e ansiedade. A dopamina regula a procura da sensação de recompensa e de prazer, sendo também responsável pela atenção, motivação e interesse na vida (Bittencourt, 2002).

A hipótese da 5-HT ser responsável pela depressão defende que uma deficiência da atividade serotoninérgica no cérebro aumenta a vulnerabilidade do indivíduo para a depressão. Uma diminuição da concentração deste neurotransmissor parece estar associada a uma maior tendência para pensamentos suicidas em doentes deprimidos e os níveis plasmáticos de triptofano, o aminoácido precursor da 5-HT, são menores em doentes deprimidos, quando comparados com indivíduos saudáveis (Ressler e Nemeroff, 2000). A presença de neurónios produtores de 5-HT em zonas do cérebro que se pensa estarem relacionadas com a depressão pode ser indicadora de uma responsabilidade direta deste neurotransmissor na doença depressiva (Bodinat *et al.*, 2010; Tardito *et al.*, 2012). A eficácia terapêutica da classe antidepressiva dos SSRIs demonstra a importância deste neurotransmissor na fisiopatologia da depressão (Berardis *et al.*, 2013; Catena-Dell’Osso *et al.*, 2012).

Uma desregulação dos níveis de NA, resultante de um aumento ou diminuição da sua libertação e de alterações da sensibilidade dos recetores pré e pós-sinápticos, pode também ser causa do estado depressivo (Ressler e Nemeroff, 2000). Em determinadas zonas do cérebro, importantes na regulação das emoções, a ocorrência de uma deficiência em NA está associada com o estado depressivo, enquanto um excesso resulta em agitação e mania (Slattery *et al.*, 2003).

Níveis baixos de DA também se encontram associados à depressão, explicando a falta de prazer dos doentes deprimidos quando realizam atividades que anteriormente lhes eram agradáveis. Este sintoma, muito comum na depressão, designa-se anedonia (Bodinat *et al.*, 2010; Hasler, 2010).

Esta relação entre perturbações na disponibilidade destes neurotransmissores e a depressão foi descoberta e fundamentada através de evidências empíricas (Ressler e Nemeroff, 2000). Por exemplo, a reserpina, um anti-hipertensor, causa depressão em cerca de 15% dos doentes devido à depleção de monoaminas. Além da reserpina, um fármaco utilizado no tratamento da tuberculose, a iproniazida, melhorou o humor dos doentes, já que inibia a degradação das monoaminas, aumentando a sua concentração. Este fármaco era um inibidor da monoaminoxidase (MAO) (López-Muñoz *et al.*, 2008).

Alterações nestes sistemas de neurotransmissores parecem ser responsáveis por alguns sintomas depressivos, como alterações na atenção, concentração, sono, apetite, anedonia, memória e libido (Ressler e Nemeroff, 2000). No entanto, e tendo em conta que a depressão é uma patologia altamente complexa, é cada vez menos aceite que apenas as alterações nos neurotransmissores 5-HT, NA e DA sejam a única causa desta doença (Catena-Dell'Osso *et al.*, 2012).

Mais recentemente, surgiu uma nova teoria que afirma que desregulações da neurogénese influenciam a fisiopatologia e o tratamento da depressão. A hipótese de alterações da neurogénese serem responsáveis pelo desenvolvimento da patologia depressiva defende que situações de *stress* conduzem à diminuição da proliferação de novos neurónios e, pelo contrário, a toma de fármacos antidepressivos ou a eletroconvulsivoterapia levam ao seu aumento. No entanto, será necessário um maior investimento na investigação nesta área, pois têm sido documentadas conclusões contraditórias provenientes de diferentes estudos realizados. Pensa-se que as alterações da neurogénese são apenas uma das partes do complexo tema da neuroplasticidade, e que estas estarão envolvidas na fisiopatologia da depressão (Hanson *et al.*, 2011).

A investigação focada no estudo da interação entre os diferentes sistemas implicados na depressão conduzirá, muito provavelmente, à descoberta de novos alvos para o tratamento desta doença. Contudo, os antidepressivos que atuam no sistema monoaminérgico continuam a ser os mais utilizados (Bodinat *et al.*, 2010; Ressler e Nemeroff, 2000).

Tendo em conta que o objetivo deste trabalho é descrever os novos alvos farmacológicos, dentro do sistema da melatonina, em desenvolvimento como antidepressivos, e que esta neurohormona está envolvida na regulação dos ritmos

circadianos, será dada especial relevância à hipótese dos ritmos circadianos alterados (Catena-Dell'Osso *et al.*, 2012). Este tema será desenvolvido com maior detalhe no capítulo IV do presente trabalho.

III. Tratamento antidepressivo

O tratamento da depressão deve recorrer à psicoterapia, a mudanças no estilo de vida e à terapia farmacológica para obter o melhor resultado possível (Matos e Souza, 1999).

O tratamento da depressão inclui três fases. A primeira é a fase aguda, que dura entre seis a doze semanas, e que pode englobar farmacoterapia e/ou psicoterapia, pretendendo atingir a remissão pela redução da intensidade dos sintomas em, pelo menos, 75%. É importante garantir que o tratamento é administrado durante tempo suficiente e na dose e frequência adequadas. Segue-se a fase de continuação, que pretende manter o doente assintomático durante mais quatro a nove meses, podendo chegar mesmo a um ano, considerando após este período o episódio depressivo resolvido. Por fim, surge a fase de manutenção, cujo objetivo é prevenir recaídas e que se estende por um período de tempo mais alargado (no mínimo, um ano) (Ciraulo *et al.*, 2011; DGS, 2012). Estima-se que, mesmo com tratamento adequado, o risco de recaída situa-se entre os 50% e os 90%. Quando o doente tem recaídas recorrentes, o médico pode decidir em conjunto com o doente que a melhor estratégia é continuar o tratamento indefinidamente, tendo muita atenção à dose administrada e aos efeitos adversos. De facto, cerca de 30% dos doentes sofre de depressão crónica (Ciraulo *et al.*, 2011).

A não aceitação do diagnóstico de depressão, a recusa de qualquer tratamento e o estigma social associado às doenças mentais são as principais barreiras ao tratamento desta doença (WHO, 2012). Isto leva ao agravamento do estado de saúde do doente, aumentando a duração da doença e a probabilidade da ocorrência de sintomas mais severos e de recaídas (Ciraulo *et al.*, 2011). Há, no entanto, algumas medidas que devem ser adotadas para ultrapassar estas barreiras, tais como realçar o papel da família, aumentar e melhorar o conhecimento sobre a depressão e continuar a apostar na investigação para descobrir novos tratamentos (Goldman *et al.*, 1999).

O médico pode recorrer à eletroconvulsivoterapia como forma de tratamento única ou associada aos antidepressivos, apenas sendo aconselhada nas depressões mais severas, que não respondem ao tratamento farmacológico. Esta técnica consiste na aplicação de microestímulos elétricos a nível cerebral, o que promove o aumento dos níveis de neurotransmissores monoaminérgicos (Baghai *et al.*, 2006).

A investigação assume um papel de destaque na compreensão e tratamento da depressão. É essencial para encontrar e compreender novas estratégias de intervenção num estado inicial da doença, bem como desenvolver novos tratamentos mais eficazes e seguros. O estudo dos efeitos secundários provocados pelos medicamentos, a influência da nutrição e a gestão dos sintomas são algumas das áreas exploradas pelos investigadores. Como exemplo deste investimento na investigação, a OMS, através da iniciativa “Mental Health Gap Action Programme” (mhGAP), pretende criar mais opções para a gestão e o tratamento da depressão (WHO, 2012).

3.1. Tratamento farmacológico clássico

Encontrar o tratamento farmacológico mais adequado para um determinado doente pode demorar algum tempo, sendo fundamental o doente ser paciente pois a maioria dos fármacos demora cerca de seis a oito semanas a exercer o seu efeito terapêutico (Ciraulo *et al.*, 2011). Se após cerca de oito semanas o doente não sentir uma melhoria dos seus sintomas, é aconselhável a alteração do antidepressivo utilizado para outro com um mecanismo de ação diferente (DGS, 2012). Estima-se que aproximadamente um terço dos doentes não responde ao antidepressivo escolhido ao fim das primeiras oito semanas (Catena-Dell’Osso *et al.*, 2012; DGS, 2012).

Muitos doentes apenas apresentam uma fraca resposta ao tratamento e, neste caso, existem opções igualmente eficazes entre si que podem ser adotadas com o objetivo de melhorar a eficácia terapêutica. Se não existir risco significativo para o doente, é possível aumentar a dose administrada. A combinação de outro fármaco, como por exemplo o lítio, com o antidepressivo utilizado é também uma possibilidade, designada potenciação farmacológica (Ciraulo *et al.*, 2011).

A prescrição inicial é efetuada apenas com um antidepressivo e as doses inicialmente administradas são menores e vão aumentando gradualmente. Os efeitos adversos são habitualmente mais evidentes numa fase inicial do tratamento, tornando-se menos intensos ao longo do tempo (DGS, 2012). Quando um doente inicia a toma de um antidepressivo deve ser monitorizado com atenção, já que o risco de pensamentos suicidas é maior nesta fase. O comportamento suicida também é mais evidente em crianças e jovens deprimidos (O’Donnell e Shelton, 2011). Em caso de comportamento

de risco, deve reduzir-se a dose de antidepressivo administrada ao mínimo possível, mas a hospitalização do doente poderá ser a melhor escolha (DGS, 2012). No que respeita ao término do tratamento, para reduzir os efeitos da síndrome de abstinência (agitação, náuseas, fadiga, dores musculares, ansiedade e irritabilidade) é aconselhável que a toma de antidepressivos seja interrompida gradualmente (O'Donnell e Shelton, 2011).

Ainda não foi determinada a superioridade de um determinado antidepressivo em detrimento de outros (Furtado *et al.*, 2010). Como tal, a escolha do fármaco mais adequado pelo médico prescriptor deve ter em conta a gravidade dos sintomas, os efeitos adversos sentidos, a tolerabilidade, a segurança e o custo do antidepressivo, bem como a cooperação do doente e o seu sistema de apoio (Ciraulo *et al.*, 2011; DGS, 2012; UpToDate, 2014). O médico prescriptor deve ser cuidadoso na escolha do antidepressivo, de modo a evitar interações medicamentosas com outro(s) fármaco(s) que o doente se encontre a tomar (DGS, 2012).

O antidepressivo ideal deveria ser eficaz em todas as formas de depressão, não ter efeitos adversos e ser barato. Deveria ainda ter poucas interações medicamentosas, poder ser aplicado em todas as idades, melhorar a qualidade do sono e ter uma posologia fácil. Este fármaco ainda não existe, logo, a escolha de um determinado antidepressivo para um doente, por enquanto, é uma questão de grande importância e responsabilidade na prática psiquiátrica (Matos e Souza, 1999; Srinivasan *et al.*, 2009).

Quando a utilização exclusiva de antidepressivos não é suficiente, podem ser utilizados outros medicamentos para tratar a depressão, como estimulantes, estabilizadores do humor, ansiolíticos ou antipsicóticos. Para a insónia associada à depressão, poderá ser utilizado um fármaco hipnótico em combinação com o antidepressivo escolhido ou, em alternativa, um antidepressivo sedativo como a trazodona. Também poderá recorrer-se a um antidepressivo regulador dos ritmos circadianos como a agomelatina (DGS, 2012).

Segue-se uma descrição das principais classes de antidepressivos, abordando características mais relevantes como mecanismo de ação, efeitos adversos, entre outras observações mais relevantes.

3.1.1. Inibidores da recaptação de monoaminas

A recaptação consiste no transporte de neurotransmissores para o interior do neurónio, que previamente tinha sido responsável pela sua libertação. Ao inibir a recaptação, os neurotransmissores permanecem durante mais tempo na fenda sináptica, o que melhora a comunicação entre as células nervosas e fortalece os circuitos cerebrais que regulam o humor (Wrobel, 2007).

Os inibidores da recaptação de monoaminas como SSRIs e NARIs, apresentam menos efeitos adversos, melhor adesão à terapêutica por parte do doente e são mais seguros do que os TCAs e iMAOS sem, no entanto, serem mais eficazes no tratamento da depressão ou conduzirem a um início de ação mais rápido (Goldman *et al.*, 1999). SSRIs e TCAs de terceira geração (diferem dos primeiros TCAs por inibirem seletivamente a recaptação de 5-HT e NA; um exemplo é a venlafaxina) são os antidepressivos preferidos na prática clínica, sendo que doentes medicados com fármacos destas classes devem, antes do início do tratamento, monitorizar a sua pressão arterial e controlar a hipertensão arterial, se esta existir previamente (DGS, 2012). Contudo, para alguns doentes, classes mais antigas como TCAs e iMAOs podem ser mais adequadas. Dentro de uma mesma classe, existem diferenças entre os fármacos que nela se incluem. Assim, a ineficácia inicial de um fármaco de uma classe não implica que outros da mesma classe não possam ser eficazes (Bodinat *et al.*, 2010; DGS, 2012).

A Tabela II resume algumas das principais características das classes de antidepressivos que atuam através da inibição da recaptação de monoaminas, referindo alguns exemplos de fármacos, mecanismo de ação, efeitos adversos e algumas observações para cada classe.

É possível que, no futuro, sejam desenvolvidos novos fármacos que atuem por mecanismos monoaminérgicos, uma vez que existem ainda cerca de trinta recetores pouco explorados (Bodinat *et al.*, 2010).

Tabela II. Resumo de algumas das principais características das classes de antidepressivos que atuam pela inibição da recaptação de monoaminas.

Classe	Fármacos	Mecanismo de ação	Efeitos adversos	Observações
TCAs (Bodinat et al., 2010; Ciraulo et al., 2011; O'Donnell e Shelton, 2011; Slattery et al., 2003)	Imipramina, desipramina, amitriptilina, maprotilina, amoxapina, dosulepina, venlafaxina, duloxetina, milnaciprano	Inibição da recaptção de 5-HT e NA, ao nível dos neurónios pré-sinápticos, aumentando a concentração destes neurotransmissores na fenda sináptica	Xerostomia, visão turva, obstipação, retenção urinária, tonturas, hipotensão postural, taquicardia reflexa, arritmias cardíacas, sedação, alterações de memória, disfunção sexual	Desaconselhado a doentes com enfarte do miocárdio recente. Não administrar juntamente com iMAOs (“efeito tiramínico”). Provoca síndrome de abstinência se a toma for cessada repentinamente. Utilizados com alguma frequência em tentativas de suicídio
SSRIs (Ciraulo et al., 2011; O'Donnell e Shelton, 2011; Srinivasan et al., 2012; Walker, 2013)	Fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina	Bloqueio da recaptção de 5-HT pelos neurónios pré-sinápticos, levando à sua acumulação na fenda sináptica	Alterações gastrointestinais, perda de peso, cefaleias, ansiedade, irritabilidade, disfunção sexual, distúrbios do sono	Em menores de 18 anos há risco aumentado de suicídio. Em caso de sobredosagem ou se um SSRI for tomado juntamente com um iMAO, pode ocorrer a “síndrome da serotonina”
NARIs (Baghai et al., 2006; Ciraulo et al., 2011)	Reboxetina, viloxazina	Inibição seletiva da recaptção de NA através do bloqueio do transportador da NA, levando à acumulação na fenda sináptica	Xerostomia, obstipação, insónia, hipersudação, tonturas, retenção urinária, tremores, agitação, disfunção sexual	A reboxetina é ligeiramente menos eficaz do que a desipramina, imipramina e fluoxetina, mas é geralmente bem tolerada

3.1.2. Inibidores da monoaminoxidase

A MAO pertence ao grupo das flavoenzimas, que são enzimas acopladas à membrana externa da mitocôndria. É responsável pela catalisação da desaminação oxidativa das monoaminas, inativando-as, e também oxida as aminas ingeridas na alimentação (por exemplo, feniletilamina e tiramina) para prevenir que funcionem como falsos neurotransmissores (Ciraulo *et al.*, 2011; Edmondson *et al.*, 2007; UpToDate, 2014). Possui duas formas, MAO-A e MAO-B, sendo que a MAO-A é seletiva para a 5-HT, NA e adrenalina e a MAO-B para a feniletilamina. Ambas as formas apresentam igual afinidade para a DA (Ciraulo *et al.*, 2011).

Os iMAOs diferem na sua reversibilidade e seletividade para com a inibição da enzima (UpToDate, 2014). Esta classe de antidepressivos é habitualmente prescrita quando as outras classes não provocaram uma melhoria do estado do doente, e divide-se em dois subgrupos: os inibidores não seletivos e irreversíveis da MAO-A e MAO-B (já não disponíveis atualmente na terapêutica) e os inibidores seletivos e reversíveis da MAO-A (RIMA) (Grady e Stahl, 2012; Infarmed, 2006). Os primeiros inibem permanentemente a MAO, até o organismo substituir a enzima, o que pode demorar cerca de duas semanas. A tiramina é degradada pela MAO-A e MAO-B, logo, a inibição destas enzimas irá conduzir a uma acumulação deste aminoácido. Consequentemente, é promovido o “efeito tiramínico”, sendo muito importante ter especial atenção a outros fármacos que o doente possa tomar, bem como à dieta (evitar consumir, entre outros alimentos e bebidas, certos queijos e vinho) (Bodinat *et al.*, 2010; UpToDate, 2014). Como os RIMA inibem apenas a MAO-A, existe a possibilidade de metabolização da tiramina pela MAO-B, diminuindo drasticamente o perigo da existência do “efeito tiramínico” (Ciraulo *et al.*, 2011; Yamada e Yasuhara, 2004). São mais seguros do que os inibidores não seletivos e irreversíveis da MAO-A e MAO-B, mas é necessário ter atenção às interações com outros fármacos. Por exemplo, não podem ser administrados juntamente com os SSRI ou os TCAs, pois há risco de morte (Ciraulo *et al.*, 2011). Os seus principais efeitos adversos são hipotensão, efeitos anticolinérgicos, ganho de peso, fadiga, agitação, espasmos musculares e convulsões em caso de sobredosagem. A moclobemida e o pirlindol são exemplos de RIMAs (Ciraulo *et al.*, 2011).

3.1.3. Outros antidepressivos (“Atípicos”)

Estes antidepressivos são designados atípicos pois constituem um grupo heterogéneo, com características farmacológicas e estruturas químicas distintas das dos outros grupos terapêuticos (O’Donnell e Shelton, 2011).

A trazodona e a nefazodona são antagonistas do recetor da serotonina 5-HT_{2A} e fracos inibidores da recaptção de 5-HT. Estes fármacos atuam também como antagonistas dos recetores adrenérgicos alfa-1 (Ciraulo *et al.*, 2011). A nefazodona apresenta menos interações com os recetores adrenérgicos alfa-1, histamínicos e muscarínicos do que a trazodona. Os principais efeitos adversos associados à nefazodona são náuseas, obstipação, xerostomia e sonolência. Por outro lado, a trazodona possui um perfil de efeitos adversos muito semelhante ao dos TCAs devido à sua afinidade para com os mesmos recetores (Ciraulo *et al.*, 2011). Raramente, podem ocorrer casos de priapismo (O’Donnell e Shelton, 2011; UpToDate, 2014). A nefazodona apresenta uma incidência de casos de hepatotoxicidade significativamente superior à dos antidepressivos sertralina e clomipramina, tendo mesmo sido removida do mercado em alguns países (Garcia-Pando *et al.*, 2002).

A mirtazapina, um análogo da mianserina, possui atividade antagonista dos recetores adrenérgicos alfa-2 e é um agonista fraco dos recetores da serotonina 5-HT_{1A}, propriedades que lhe conferem a capacidade de aumentar a neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica. Além disso, inibe os recetores pós-sinápticos 5-HT₂ e 5-HT₃, o que parece contribuir para as suas ações hipnótica e ansiolítica (UpToDate, 2014). Os efeitos adversos mais frequentemente associados com a toma de mirtazapina são xerostomia, sedação e aumento de peso (Ciraulo *et al.*, 2011). A trazodona e a mirtazapina têm efeito sedativo e, por isso, devem ser tomadas à noite. Por vezes, são associadas com outro antidepressivo com o objetivo de ajudar a regular o sono do doente (DGS, 2012; O’Donnell e Shelton, 2011).

A bupropiona atua através do bloqueio da ação dos transportadores de NA e DA, inibindo a recaptção destes neurotransmissores (Ciraulo *et al.*, 2011). Parece ser especialmente eficaz em doentes deprimidos com sintomas como fadiga e falta de concentração. Não causa efeitos adversos a nível sexual mas, em doses elevadas, pode provocar convulsões, sendo o risco maior para idosos e pessoas com distúrbios

alimentares, como anorexia ou bulimia. Outros efeitos adversos são ansiedade ligeira, insónia e diminuição do apetite, com perda de peso (UpToDate, 2014).

A tianeptina é estruturalmente semelhante aos TCAs (McEwen *et al.*, 2010). No entanto, as suas propriedades farmacológicas são distintas das dos TCAs, SSRIs ou iMAOs, o que apoia a hipótese de que a deficiência em monoaminas não é a única causa da patologia depressiva (Zoladz *et al.*, 2008). Este fármaco atua através da modulação da neurotransmissão do glutamato, um neurotransmissor muito importante na aprendizagem e memória, e que se encontra envolvido no controlo da excitabilidade sináptica e da neuroplasticidade, que parece encontrar-se alterada em doentes deprimidos (McEwen *et al.*, 2010). A tianeptina é capaz de prevenir os efeitos adversos do *stress* a nível cerebral e possui propriedades protetoras da memória, contribuindo para o sucesso do tratamento antidepressivo (Zoladz *et al.*, 2008).

Mais recentemente foi introduzida uma nova classe de antidepressivos agonistas dos recetores da melatonina. O presente trabalho pretende abordar com maior detalhe esta classe de antidepressivos, que possui características únicas e prometedoras no que diz respeito ao sucesso do tratamento da depressão.

3.2. Desvantagens dos antidepressivos clássicos

Apesar do tratamento da depressão ser maioritariamente baseado nos antidepressivos clássicos (SSRIs, TCAs, NARIs e iMAOs) e nos atípicos (trazodona, mirtazapina, bupropiona, entre outros), os resultados obtidos não são tão positivos como o desejado (Srinivasan *et al.*, 2012). O início da resposta ao tratamento apenas acontece cerca de seis a oito semanas após a primeira toma e, frequentemente, o doente apresenta uma fraca resposta ao antidepressivo escolhido (Ciraulo *et al.*, 2011). Pode ser necessária a troca de antidepressivo, o aumento da dose ou a associação com outros fármacos e, enquanto o tempo decorre e as melhoras se recusam a aparecer, o doente continua a sentir-se deprimido, fatigado e desligado do mundo (Ciraulo *et al.*, 2011; DGS, 2012). Junta-se a tudo isto os diversos efeitos adversos provocados pelos fármacos antidepressivos.

Os efeitos adversos mais comuns, dentro das classes de antidepressivos clássicos e atípicos, incluem alterações gastrointestinais, como obstipação, náuseas e vómitos, e

efeitos anticolinérgicos, como xerostomia, retenção urinária, visão turva e tonturas. Além destes efeitos, destacam-se também a hipotensão postural, as variações do peso corporal e a hipersudação (Bodinat *et al.*, 2010; Ciraulo *et al.*, 2011; O'Donnell e Shelton, 2011). Os efeitos adversos referidos anteriormente podem provocar um grande desconforto físico ao doente, comprometendo o cumprimento do tratamento.

Sedação, alucinações e alterações de memória podem também ser sentidas pelos doentes (Bodinat *et al.*, 2010; Ciraulo *et al.*, 2011; Srinivasan *et al.*, 2012). Estes efeitos diminuem a qualidade de vida do doente, podendo reduzir a sua independência para realizar certas tarefas do dia a dia, bem como levar à interrupção do tratamento farmacológico. As disfunções sexuais são um dos efeitos adversos que mais conduzem ao abandono do tratamento da depressão, uma vez que a auto-estima do doente, já afetada pela própria depressão, é novamente abalada (DGS, 2012; Ciraulo *et al.*, 2011; O'Donnell e Shelton, 2011). Existem também efeitos adversos potencialmente fatais, como é o caso do “efeito tiramínico”, da “síndrome da serotonina” e das taquicardias e arritmias cardíacas, incluindo *torsades de pointes* (Bodinat *et al.*, 2010; Ciraulo *et al.*, 2011). O médico prescriptor deverá ter muito cuidado com possíveis interações medicamentosas e com a história clínica do doente, de modo a evitar a ocorrência de qualquer um destes efeitos potencialmente fatais.

Existem ainda outros efeitos adversos, comuns a muitos dos antidepressivos clássicos e atípicos, que incluem insónia, ansiedade, irritabilidade, fadiga e agitação (Ciraulo *et al.*, 2011; DGS, 2012). Estes vão reduzir a capacidade de repouso e a qualidade do sono do doente, contribuindo de forma acrescida para o agravamento da depressão. Aliás, existe um risco aumentado de recaídas e de suicídio em casos de insónia persistente em doentes deprimidos (Srinivasan *et al.*, 2009). O doente pode sentir ainda mais efeitos adversos se for necessário prescrever-lhe um fármaco hipnótico para melhorar a qualidade do sono (Srinivasan *et al.*, 2012).

Assim, se juntar aos sintomas depressivos já presentes no dia a dia do doente os efeitos adversos do tratamento farmacológico clássico, será muito mais difícil conseguir resultados positivos no seu tratamento e, eventualmente, atingir a recuperação total.

Na tentativa de encontrar novas alternativas terapêuticas para o tratamento da depressão, novos fármacos que pretendem regular os ritmos circadianos e o sono

encontram-se em desenvolvimento (Srinivasan *et al.*, 2012). O facto de perturbações do ciclo sono-vigília terem sido identificadas como um dos principais fatores fisiopatológicos da depressão, aliado ao papel da melatonina nos ritmos circadianos, conduziu ao desenvolvimento de potentes agonistas melatonérgicos, com o objetivo de obter novos fármacos antidepressivos com efeito cronobiótico, isto é, capazes de regular os ritmos circadianos (Berardis *et al.*, 2013; Ohayon e Roth, 2003; Srinivasan *et al.*, 2012).

IV. Ritmos circadianos na depressão e a influência da melatonina

A possibilidade de alterações cronobiológicas, isto é, alterações dos fenómenos biológicos que ocorrem numa periodicidade determinada, se encontrarem fortemente associadas à depressão e da regulação dos ritmos circadianos possuir efeitos antidepressivos tem sido cada vez mais estudada e fundamentada com diversas evidências (Srinivasan *et al.*, 2009). Contudo, é importante referir que ainda não se encontra completamente esclarecido se a desregulação dos ritmos circadianos é causa ou consequência da doença depressiva (Lanfume *et al.*, 2013).

Todos os organismos vivos possuem ritmos bioquímicos e fisiológicos, dependentes de determinados genes e sincronizados por um relógio biológico, que se localiza no núcleo supraquiasmático (SCN) do hipotálamo (Figura 3) (Srinivasan *et al.*, 2012). Os ritmos circadianos são funções do organismo que variam de forma cíclica ao longo de cerca de vinte e quatro horas, e que são influenciados pelo ciclo ambiental de luz-escuridão. São essenciais na coordenação do ciclo sono-vigília, dos sistemas endócrino (incluindo a produção e excreção de melatonina), imunológico, cardiovascular e metabólico, do comportamento e sensação de bem-estar do indivíduo e da termorregulação (Hickie e Rogers, 2011; Peters, 2014; Srinivasan *et al.*, 2012). Um indivíduo saudável apresenta os ritmos circadianos organizados de forma harmoniosa. No entanto, os ritmos circadianos, mediante a receção de certos estímulos que levam à sua desregulação, podem sofrer avanços ou atrasos da fase de sono, ou seja, o início da fase de sono é adiantado (ocorre precocemente) ou atrasado (ocorre posteriormente), respetivamente (Bodinat *et al.*, 2010).

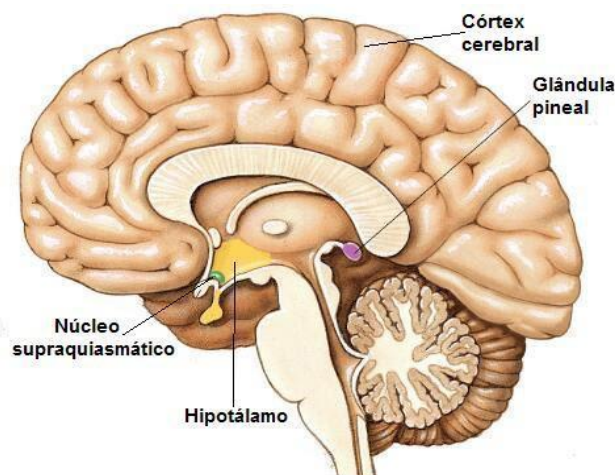


Figura 3. Esquematização da localização do SCN no cérebro humano (adaptado de Tezanos, 2013).

O SCN, onde se localiza o relógio biológico, estimula a glândula pineal a libertar melatonina. Esta, por sua vez, modula a atividade celular nos tecidos que apresentam recetores específicos para a melatonina. A síntese e excreção de melatonina pela glândula pineal acontecem de forma cíclica, com a ocorrência de níveis mais elevados à noite, sendo a melatonina responsável por uma ação hipnótica (Lanfumeij *et al.*, 2013). Doentes deprimidos possuem baixos níveis de melatonina e alterações no seu modelo de produção, o que conduz à manifestação de sintomas como distúrbios do sono, fadiga e variações de humor que tendem a ser piores ao início da manhã. Aliás, pelo menos 20% dos doentes deprimidos possuem flutuações de humor durante o dia e mais de 90% sofre de insónia ou perturbações do sono (Courtet e Olié, 2012; Lanfumeij *et al.*, 2013). Estes sintomas, que indicam a existência de uma desregulação do ciclo sono-vigília, são característicos da patologia depressiva (Berardis *et al.*, 2013; Hasler, 2010). Desta forma, as perturbações do sono são um dos sintomas mais comuns desta doença, e a não normalização dos ritmos circadianos pode conduzir ao aparecimento de uma nova depressão ou a uma rápida recaída, diminuindo o sucesso do tratamento (Courtet e Olié, 2012).

A influência da melatonina na depressão é também fundamentada pelo estudo de Detanico *et al.* (2009), no qual ratinhos foram submetidos a situações recorrentes de *stress* durante cinco semanas. Verificou-se a degradação do estado do pelo, bem como o aumento dos níveis de corticosterona, uma hormona glucocorticóide libertada como resposta ao *stress*. O estudo concluiu que tanto a administração de melatonina como de imipramina foi eficaz na reversão das alterações sofridas pelos ratinhos (Detanico *et al.*, 2009).

A hipótese dos ritmos circadianos alterados é apoiada pelo estudo de Golder e Macy (2011), no qual se avaliou a variação do humor ao longo do dia e das estações do ano, de 2,4 milhões de pessoas em 84 países durante dois anos. Isto foi conseguido através da análise de 509 milhões de mensagens na rede social *Twitter*. O estudo concluiu que, independentemente do país ou do dia (semana ou fim de semana), os indivíduos sentiam-se mais felizes de manhã e o humor ia piorando ao longo do dia. O humor melhorava novamente quando se aproximava a hora de dormir. As mensagens eram também mais positivas quando o número de horas de luz era maior, ou seja, no Verão. Este estudo concluiu que a regulação dos ritmos circadianos, em especial do

ciclo sono-vigília, é de grande importância no tratamento da depressão (Golder e Macy, 2011).

Em suma, a melatonina apresenta uma forte influência na regulação do ciclo sono-vigília, sendo que a sua produção e excreção são controladas pelo SCN, que regula os ritmos circadianos. Estes encontram-se alterados na patologia depressiva, resultando na presença de alguns dos sintomas característicos da depressão (Srinivasan *et al.*, 2009).

4.1. Sistema da melatonina

A melatonina é uma neurohormona sintetizada maioritariamente no interior dos pinealócitos, que são as células funcionais da glândula pineal, sendo a sua produção regulada pelo SCN do hipotálamo (Antonioli *et al.*, 2012; Srinivasan *et al.*, 2012). Durante o dia, é a luz existente no meio ambiente a responsável pela regulação do relógio biológico, modulando a expressão de certos genes e conduzindo à inibição da atividade da glândula pineal (Antonioli *et al.*, 2012; Tardito *et al.*, 2012). A melatonina é também sintetizada no trato gastrointestinal, medula óssea, pele, retina, leucócitos, entre outros locais, mas em menor quantidade do que na glândula pineal, e em resposta a estímulos muito específicos. Depois de sintetizada, não é armazenada na glândula pineal mas sim excretada no sangue e líquido cefalorraquidiano, sendo distribuída pelo organismo (Berardis *et al.*, 2013; Pandi-Perumal *et al.*, 2013; Srinivasan *et al.*, 2012).

A melatonina controla a reprodução, a função imunológica, a inibição do crescimento tumoral, a regulação da pressão arterial, a modulação do humor e do comportamento, a ação anti-inflamatória pela suspensão da produção de citocinas inflamatórias e a regulação do sono e dos ritmos circadianos (Pandi-Perumal *et al.*, 2013). Aumenta também o potencial antioxidante da célula pela estimulação da síntese de enzimas antioxidantes (por exemplo, superóxido dismutase e glutathione peroxidase), tendo a capacidade de reduzir a produção de radicais livres e de preservar a homeostasia da mitocôndria e a síntese de adenosina trifosfato (ATP). Como tal, a melatonina tem potencial como neuroprotetor, tendo-se observado que a diminuição da produção de melatonina em idosos pode contribuir significativamente para o aparecimento de

doenças neurodegenerativas. A melatonina parece possuir propriedades cronobióticas e citoprotetoras (Hansen *et al.*, 2012).

A melatonina é sintetizada a partir do aminoácido triptofano, que é obtido do sangue. O triptofano sofre hidroxilação através da enzima triptofano hidroxilase, formando 5-hidroxitriptofano. De seguida, ocorre uma descarboxilação, pela 5-hidroxitriptofano descarboxilase, originando 5-hidroxitriptamina ou serotonina. A enzima arilalquilamina N-acetiltransferase converte a serotonina em N-acetilserotonina através de um processo de acetilação. Finalmente, a enzima hidroxindole-O-metiltransferase catalisa a conversão da N-acetilserotonina em N-acetil-5-metoxitriptamina ou melatonina (Figura 4) (Antonioli *et al.*, 2012; Catena-Dell’Osso *et al.*, 2012; Harumi *et al.*, 2007; Lanfumey *et al.*, 2013; Srinivasan *et al.*, 2012).

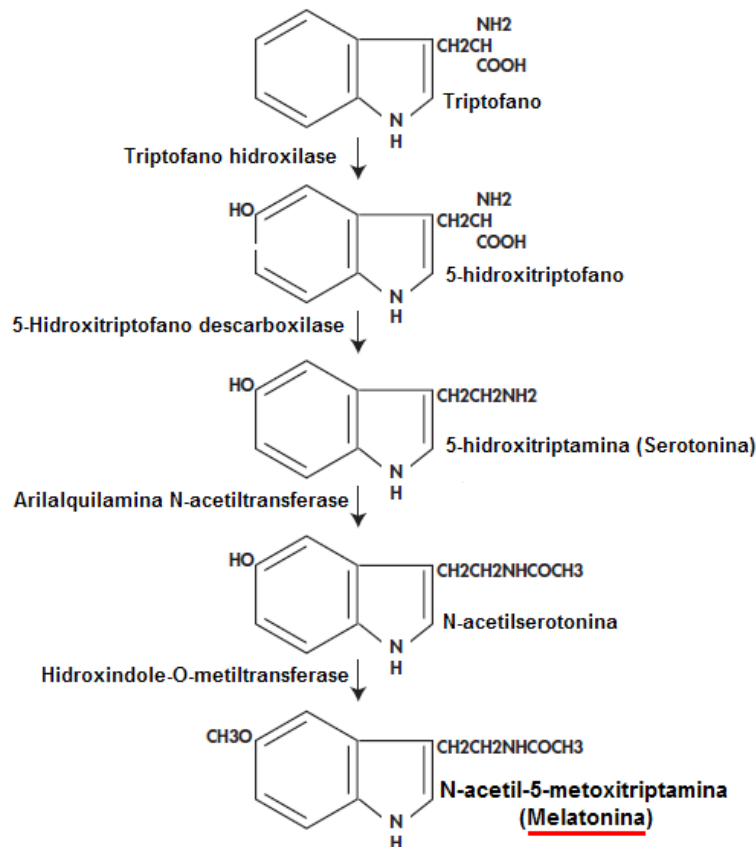


Figura 4. Esquemática da biossíntese da melatonina (adaptado de Srinivasan *et al.*, 2012).

A melatonina exerce a maior parte dos seus efeitos através da sua ligação a recetores de membrana acoplados à proteína G, designados MT_1 e MT_2 , para os quais tem grande afinidade. Estes recetores são ativados quando ocorre ligação com a

melatonina (Spadoni e Bedini, 2007; Tardito *et al.*, 2012). Os recetores MT₁ e MT₂ estão presentes em vários locais do organismo, mas concentram-se maioritariamente no Sistema Nervoso Central (SNC) (Berardis *et al.*, 2013). Os recetores MT₁ podem ser encontrados principalmente no SCN, hipocampo, retina, hipotálamo e córtex cerebral, estando relacionados com os efeitos promotores do sono da melatonina e com a ação desta neurohormona na atividade do SCN (Jockers *et al.*, 2008; Spadoni e Bedini, 2007; Srinivasan *et al.*, 2009; Tardito *et al.*, 2012). Por sua vez, os recetores MT₂ encontram-se envolvidos na regulação da atividade da melatonina, através da modulação de mudanças de fase dos ritmos circadianos do SCN, e no controlo da ansiedade e do sono profundo (Berardis *et al.*, 2013; Jockers *et al.*, 2008; Srinivasan *et al.*, 2009). A distribuição dos recetores MT₂ no organismo é mais restrita do que a dos recetores MT₁, encontrando-se principalmente no SCN, hipocampo e retina (Berardis *et al.*, 2013; Lanfumey *et al.*, 2013; Tan *et al.*, 2007). Concluiu-se que um terceiro tipo de recetor, chamado MT₃, para o qual a melatonina possui baixa afinidade, é afinal a enzima quinona redutase 2. Esta enzima apresenta uma importante atividade oxido-redutora e atua como antioxidante, protegendo contra o *stress* oxidativo (Catena Dell-Osso *et al.*, 2012; Jockers *et al.*, 2008; Lanfumey *et al.*, 2013; Tan *et al.*, 2007). Polimorfismos no gene que codifica a quinona redutase 2 estão associados com a doença de Parkinson e com a diminuição da capacidade cognitiva ao longo do tempo (Pandi-Perumal *et al.*, 2013).

A melatonina possui um curto tempo de semi-vida (trinta minutos), o que diminui a eficácia na promoção e manutenção do sono. Como tal, foi necessário desenvolver formas farmacêuticas de libertação prolongada de melatonina, com maior duração de ação. Existe uma formulação de melatonina, numa forma farmacêutica de libertação prolongada, que mostrou ser eficaz na melhoria da qualidade e duração do sono e do humor durante o dia, sem efeitos adversos graves, tais como diminuição da vigiância ou memória ou sintomas de abstinência (Catena Dell-Osso *et al.*, 2012; Pandi-Perumal *et al.*, 2013). Surgiram ainda na terapêutica os análogos sintéticos, tais como agomelatina, ramelteão e tasimelteão (Pandi-Perumal *et al.*, 2013).

Cerca de 95% da melatonina que circula no sangue é convertida em 6-hidroxi-melatonina pela enzima CYP1A2. O metabolito produzido é conjugado e excretado na urina, maioritariamente sob a forma de 6-sulfatoxi-melatonina, e em menor quantidade como 6-glucuronil-melatonina. Os níveis na urina de 6-sulfatoxi-melatonina

refletem a concentração de melatonina encontrada no plasma sanguíneo, sendo por isso utilizados para avaliar o perfil de concentrações da neurohormona no sangue ao longo do dia (Catena Dell-Osso *et al.*, 2012).

No cérebro, o principal metabolito resultante do metabolismo da melatonina é a 6-hidroximelatonina, com a 6-sulfatoximelatonina como produto final. A melatonina também pode sofrer desacetilação na glândula pineal e retina, formando 5-metoxitriptamina, ou desmetilação, originando N-acetilserotonina. Um outro mecanismo catabólico da melatonina é a degradação oxidativa do anel pirrólico, pela ação de diferentes enzimas com ação oxidativa, que conduz à formação de N1-acetil-5-metoxiquinuramina (AMK), um forte e importante antioxidante que possui um papel fundamental na ação neuroprotetora da melatonina (Catena Dell-Osso *et al.*, 2012).

A importância da melatonina na regulação dos ritmos circadianos e do ciclo sono-vigília é apoiada pelo facto de os recetores MT₁ e MT₂ se localizarem principalmente nas zonas do SNC relacionadas com os ritmos circadianos e da sua síntese e libertação ocorrerem de forma cíclica (Hickie e Rogers, 2011; Spadoni e Bedini, 2007). Como já foi referido, alterações dos ritmos circadianos, nomeadamente do ciclo sono-vigília, resultam no desenvolvimento de sintomas característicos de depressão. Existe, então, uma forte relação entre a melatonina e a depressão (Lanfumeij *et al.*, 2013; Srinivasan *et al.*, 2012). Weil *et al.* (2006) verificaram no seu estudo que ratinhos *knockout* para o recetor MT₁ exibiram um comportamento depressivo marcado, quando comparados com ratinhos cujo gene que codifica o recetor MT₁ não tinha sido suprimido, apoiando mais uma vez a hipótese dos ritmos circadianos e da melatonina estarem envolvidos na fisiopatologia da depressão (Weil *et al.*, 2006).

A Tabela III resume os efeitos da melatonina e dos seus análogos agomelatina, ramelteão, tasimelteão e TIK-301 (que serão abordados com maior pormenor de seguida), nomeadamente ao nível do sono, da regulação dos ritmos circadianos e da depressão.

Tabela III. Efeitos da melatonina e dos seus análogos (adaptado de Hickie e Rogers, 2011).

	Marcas comerciais mais conhecidas	Ligação a recetores	Efeito no sono	Efeito cronobiótico	Efeito antidepressivo
Melatonina (formulação de libertação imediata)	-	MT ₁ , MT ₂ , MT ₃	Promove o início do sono	Avanços e atrasos de fase. Regula os ritmos circadianos	Efeito sinérgico quando administrada juntamente com um antidepressivo
Melatonina (formulação de libertação prolongada)	Circadin®	MT ₁ , MT ₂ , MT ₃	Promove os mesmos efeitos da melatonina endógena. Libertação prolongada (8-10 horas)	Avanços de fase	Ausência de evidências científicas que comprovem o efeito antidepressivo
Análogos					
Agomelatina	Valdoxan® Melitor® Thymanax®	MT ₁ , MT ₂ , 5-HT _{2C}	Benéfico em doentes deprimidos	Avanços de fase. Regula ritmos circadianos	Eficaz no tratamento da depressão major em adultos
Ramelteão	Rozerem®	MT ₁ , MT ₂	Promove início do sono. Melhora a qualidade de sono em doentes com insónia	Avanços de fase	Ausência de evidências científicas que comprovem o efeito antidepressivo
Tasimelteão	Hetlioz®	MT ₁ , MT ₂	Promove o início e a manutenção do sono	Avanços e atrasos de fase	Ausência de evidências científicas que comprovem o

					efeito antidepressivo
TIK-301	-	MT ₁ , MT ₂ , 5-HT _{2C}	Promove o início do sono	Avanços de fase	Ausência de evidências científicas que comprovem o efeito antidepressivo

4.1.1. Agomelatina

Sabendo o papel fundamental da melatonina na regulação dos ritmos circadianos, que se encontram alterados na patologia depressiva, procurou-se desenvolver ligandos melatonérgicos com o objetivo de funcionarem como agentes terapêuticos (Bodinat *et al.*, 2010). Foram desenvolvidos vários derivados naftalénicos da melatonina, procurando obter moléculas com um efeito pelo menos tão potente como o desta neurohormona, e com maior capacidade lipofílica, aumentando assim a quantidade de fármaco capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e atingir o local de ação (Bodinat *et al.*, 2010). Concluiu-se que a agomelatina (N-[2-(7-metoxinaft-1-il)etil]acetamida), anteriormente designada como S20098, foi o derivado naftalénico que mostrou ser mais promissor como agente terapêutico de doenças do SNC, como é o caso da depressão (Figura 5) (Bodinat *et al.*, 2010; Srinivasan *et al.*, 2012).

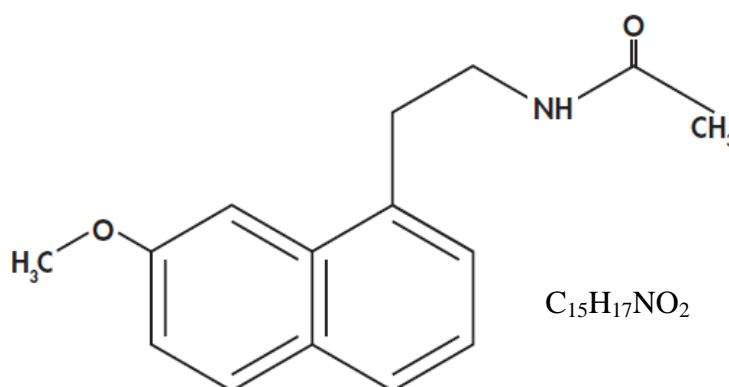


Figura 5. Representação da estrutura e fórmula química da agomelatina (retirado de Srinivasan *et al.*, 2012).

A agomelatina foi desenvolvida pelos laboratórios Servier em França, sendo o primeiro agonista com elevada afinidade para os recetores da melatonina a ser comercializado (Lanfume *et al.*, 2013; Srinivasan *et al.*, 2012). É um forte agonista dos recetores MT₁ e MT₂ da melatonina e também atua como antagonista dos recetores 5-HT_{2C} da 5-HT, para os quais possui afinidade moderada (Berardis *et al.*, 2013; Tardito *et al.*, 2012). Os recetores 5-HT_{2C} localizam-se principalmente em zonas do cérebro envolvidas na regulação do humor e aprendizagem, como o córtex frontal, o hipocampo e o núcleo hipotalâmico. Estes recetores também possuem um papel na regulação dos ritmos circadianos no SCN e no hipocampo, sendo que a sua expressão aumenta durante a tarde e atinge o seu máximo ao início da manhã (Bodinat *et al.*, 2010; Tardito *et al.*, 2012). Em estudos efetuados em modelos animais, o efeito antidepressivo da agomelatina foi superior quando comparado com o efeito provocado pela melatonina ou pelos antidepressivos com ação antagonista dos recetores 5-HT_{2C} (Berardis *et al.*, 2013). A agomelatina é também antagonista dos recetores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2B}, apesar de estes aparentemente não serem responsáveis pelo seu efeito antidepressivo, já que a sua afinidade para estes recetores é muito baixa (Berardis *et al.*, 2013).

Para que a agomelatina regule os ritmos circadianos, é necessário que o SCN se mantenha incólume. No entanto, esta molécula tem uma ação independente da glândula pineal, o que foi comprovado por estudos em roedores, que concluíram que a remoção desta glândula não altera a ação cronobiótica da agomelatina, e que esta molécula não altera os níveis de melatonina em circulação nestes roedores sem glândula (Redman e Francis, 1998).

É o primeiro antidepressivo que inclui um mecanismo de ação não monoaminérgico e que contraria os ritmos circadianos alterados, presentes na patologia depressiva (Bodinat *et al.*, 2010). A agomelatina tem assim um modo de ação duplo, atuando sobre os receptores 5-HT_{2C} e estimulando o sistema melatonérgico, o que contribui para um efeito cronobiótico (Antonioli *et al.*, 2012; Courtet e Olié, 2012; Srinivasan *et al.*, 2012). A ação dupla da agomelatina foi inicialmente observada em diversos estudos em animais. Foi demonstrado que este fármaco possui um perfil de eletroencefalograma diferente dos encontrados para a melatonina, o ramelteão (um agonista seletivo dos recetores MT₁ e MT₂) e S32006 (um antagonista seletivo dos recetores 5-HT_{2C}), o que apoia a existência de um mecanismo de ação duplo da agomelatina (Descamps *et al.*, 2009; Pandi-Perumal *et al.*, 2013; Srinivasan *et al.*, 2009;

Tardito *et al.*, 2012). Nem a melatonina nem um antagonista dos recetores 5-HT_{2C}, quando administrados isoladamente, provocaram ação antidepressiva (Kasper *et al.*, 2010).

A agomelatina possui eficácia comprovada, tanto em estudos com modelos animais como em doentes que sofrem de depressão (Srinivasan *et al.*, 2009). Em diversos estudos comparando a agomelatina com outros antidepressivos, como a venlafaxina, sertralina, fluoxetina, paroxetina e escitalopram, foi demonstrado que a agomelatina possui, pelo menos, eficácia comparável à dos antidepressivos referidos, embora em muitos dos casos a eficácia registada tenha sido superior para o antidepressivo cronobiótico (Berardis *et al.*, 2013). A agomelatina apresenta menor taxa de recaídas do que, por exemplo, a venlafaxina ou sertralina, o que contribui de forma muito positiva para atingir o objetivo final, isto é, a total remissão da depressão (Berardis *et al.*, 2013). Também quando comparada com o placebo, a agomelatina teve uma menor taxa de recaídas. Ao fim de 24 semanas, a taxa era de 20,6% no grupo tratado com agomelatina *versus* 41,4% do placebo, enquanto que após dez meses era de 23,9% para a agomelatina *versus* 50,0% do placebo (Goodwin *et al.*, 2009; Hickie e Rogers, 2011). A maioria dos estudos concorda que uma dose única diária de 25 ou 50mg será a mais eficaz para este fármaco (Hickie e Rogers, 2011). A Tabela IV resume alguns ensaios clínicos efetuados para avaliar a eficácia da agomelatina no tratamento da depressão major em adultos.

Tabela IV. Exemplos de alguns ensaios clínicos efetuados para avaliar a eficácia da agomelatina no tratamento da depressão major (adaptado de Berardis *et al.*, 2013; Catena-Dell’Osso *et al.*, 2012).

Autor	Características do ensaio	Número de participantes	Dose de agomelatina (mg/dia)	Resultados
Lôo <i>et al.</i>, 2002	Duplamente cego, randomizado, 8 semanas, comparação com placebo e paroxetina	711	1, 5 e 25	Apenas a dose de 25mg/dia foi mais eficaz do que o placebo e demonstrou eficácia

	(20mg/dia)			equivalente à da paroxetina
Montgomery et al., 2004	Duplamente cego, randomizado, 12 semanas, comparação com paroxetina (20mg/dia)	192	25	Eficácia semelhante à da paroxetina. A agomelatina não provocou sintomas de abstinência
Goodwin et al., 2009	Duplamente cego, randomizado, 24 semanas, controlado por placebo	339	25 e 50	Menos recaídas em doentes que mantiveram o tratamento com agomelatina do que naqueles que mudaram para o placebo (21,7% vs 46,6%)
Kasper et al., 2010	Duplamente cego, randomizado, 6 semanas, comparação com sertralina (50-100mg/dia)	313	25 a 50	A agomelatina melhorou o sono, a atividade diária, a ansiedade e os sintomas depressivos
Stahl et al., 2010	Duplamente cego, randomizado, 8 semanas, controlado por placebo	503	25 e 50	Maior eficácia do que o placebo
Hale et al., 2010	Duplamente cego, randomizado, 8 semanas, comparação com fluoxetina (20-40mg/dia)	515	25 a 50	Maior eficácia do que a fluoxetina em doentes severamente deprimidos
Di	Estudo aberto, 8	32	25 a 50	47% dos doentes

Giannantonio et al., 2011	semanas			sentiu uma melhoria da depressão na primeira semana
Quera-Salva et al., 2011	Duplamente cego, randomizado, 24 semanas, comparação com escitalopram (10-20mg/dia)	138	25 a 50	Eficácia no tratamento da depressão. A agomelatina diminuiu a latência de sono e a sonolência durante o dia a partir da segunda semana
Martinotti et al., 2012	Estudo aberto com grupo paralelo, randomizado, 8 semanas, comparação com um estudo sobre a venlafaxina (75-150mg/dia)	60	25 e 50	Eficácia semelhante à da venlafaxina
Karaïskos et al., 2013	Estudo aberto observacional, randomizado, 4 meses, comparação com um estudo sobre sertralina (50-100mg/dia)	40 doentes deprimidos com Diabetes Mellitus tipo 2 não otimamente controlada	25 e 50	Eficácia no tratamento da depressão e ansiedade. Os doentes melhoraram os comportamentos relacionados com a saúde

Após administração oral em humanos de uma dose única de 25 ou 50mg, a semi-vida da agomelatina é apenas de cerca de duas horas, variando entre uma a duas horas o tempo necessário para atingir a sua concentração máxima na circulação sanguínea (Hickie e Rogers, 2011; Servier, 2014). A sua absorção no trato gastrointestinal é rápida

e eficaz (cerca de 80%), mas a sua biodisponibilidade é reduzida (menos de 5% da dose administrada) devido ao forte efeito de primeira passagem. É maioritariamente metabolizada pelas enzimas CYP1A2 (cerca de 90%), através de hidroxilações, e CYP2C9 (cerca de 10%), através de desmetilações (Berardis *et al.*, 2013; Bodinat *et al.*, 2010; McAllister-Williams *et al.*, 2010; Servier, 2014). Quando as concentrações são mais elevadas, as enzimas CYP2C19 são também responsáveis pela metabolização da agomelatina (Berardis *et al.*, 2013). A biodisponibilidade varia também em função do sexo do indivíduo, sendo superior nas mulheres, e da utilização de contraceptivos orais, que conduz a um ligeiro aumento da concentração de agomelatina que atinge a corrente sanguínea (Hickie e Rogers, 2011; Servier, 2014). Em indivíduos fumadores a biodisponibilidade encontra-se também alterada, estando a eficácia terapêutica desta molécula diminuída já que são induzidas as enzimas CYP1A2, com uma redução entre três a quatro vezes da concentração plasmática da agomelatina (McAllister-Williams *et al.*, 2010; Servier, 2014).

Os dois principais metabolitos da agomelatina, designados S 21517 e S 21540 (Figura 6), não são ativos e sofrem, respetivamente, desmetilação e hidroxilação (Servier, 2014). Os metabolitos são conjugados com ácido glucurónico e sofrem sulfonação, sendo cerca de 80% do fármaco eliminado por via urinária e uma pequena percentagem eliminada nas fezes (Berardis *et al.*, 2013; Hickie e Rogers, 2011).

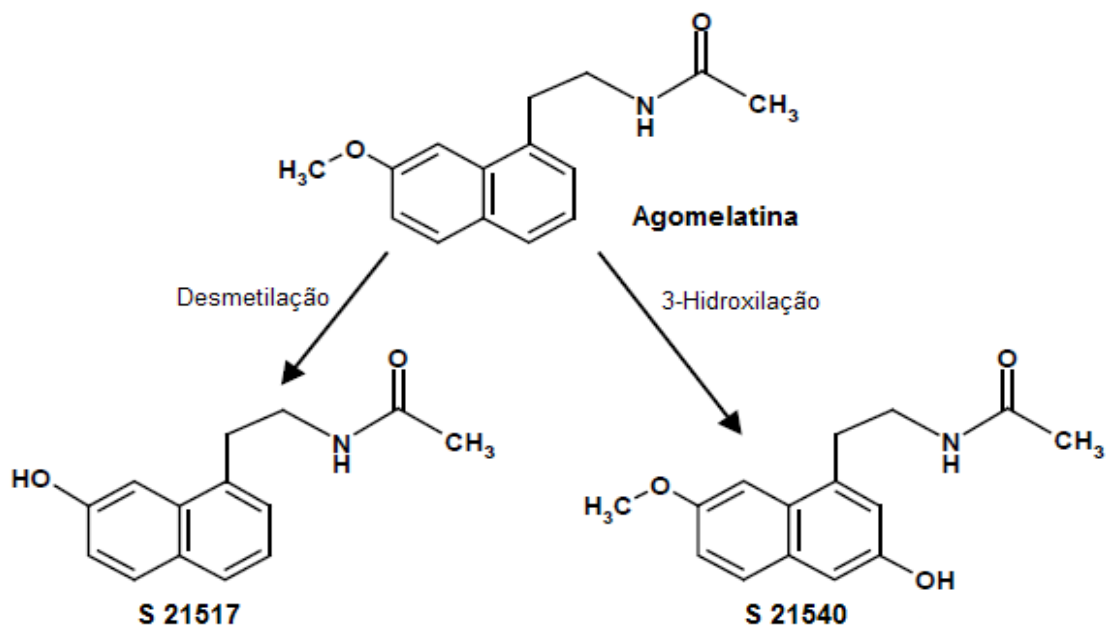


Figura 6. Representação das estruturas químicas dos dois principais metabolitos da agomelatina (adaptado de Hardeland e Poegeller, 2012).

O seu volume de distribuição aparente é de cerca de 35 L (para o homem médio de 70Kg) e a sua ligação às proteínas plasmáticas varia entre 90 a 94% (maioritariamente à albumina e alfa-1-glicoproteína ácida) (Berardis *et al.*, 2013; Hickie e Rogers, 2011). A sua concentração sanguínea aumenta de forma proporcional à dose e, com doses mais elevadas (200 a 1200mg), pode ocorrer saturação do efeito de primeira passagem. A sua máxima eficácia coincide com o aumento da secreção noturna de melatonina e com a maior sensibilidade dos recetores MT₁ e MT₂, pelo que deve ser administrada à noite (Bodinat *et al.*, 2010; Servier, 2014). No entanto, o doente pode tomar a agomelatina a qualquer hora do dia, sem prejuízo do seu efeito antidepressivo (Fornaro *et al.*, 2010).

A administração de 25 a 50mg, uma vez por dia, pode contribuir para os poucos efeitos adversos sentidos pelos doentes, uma vez que durante cerca de dezasseis horas diárias os níveis plasmáticos de agomelatina são negligenciáveis (McAllister-Williams *et al.*, 2010). A dose máxima tolerada de agomelatina é de 800mg, apesar de mesmo com doses elevadas os efeitos adversos serem muito toleráveis (Bodinat *et al.*, 2010).

A agomelatina é mais segura do que os restantes antidepressivos prescritos, contribuindo para este facto a reduzida afinidade que possui para os recetores adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos e histamínicos (Berardis *et al.*, 2013; Srinivasan *et al.*, 2012). Os seus efeitos adversos são menos severos do que os de outros antidepressivos, nomeadamente ao nível dos distúrbios sexuais, tendo sido reportados efeitos apenas esporadicamente. De facto, num estudo registou-se uma percentagem semelhante à do placebo, acrescentando à agomelatina mais uma vantagem como nova opção terapêutica (Antonoli *et al.*, 2012). Cefaleias, ansiedade, dor abdominal e diarreia ocorreram com menor frequência do que com o placebo. Efeitos adversos como alterações gastrointestinais, problemas cardiovasculares e ganho de peso foram menos frequentes do que com a toma de venlafaxina ou sertralina. A percentagem de efeitos adversos resultantes da descontinuação da agomelatina foi de 8,0%, valor muito próximo daquele obtido para o placebo (6.55%) (Srinivasan *et al.*, 2012).

Quando um doente inicia o tratamento com agomelatina, a função hepática deve ser avaliada após seis, doze e vinte e quatro semanas e, a partir daí, quando o médico responsável considerar clinicamente relevante (Berardis *et al.*, 2013; Srinivasan *et al.*, 2009). Isto deve-se ao facto de no período de um ano (entre Fevereiro de 2011 e 2012)

se terem verificado oito casos de falência hepática em doentes que tomavam agomelatina. No entanto, para alguns destes casos, verificou-se que as recomendações aconselhadas para esta molécula não eram respeitadas, ou que a hepatotoxicidade parecia estar associada ao aumento da dose de 25 para 50mg (EMA, 2013).

A agomelatina está contraindicada em indivíduos com cirrose ou outras doenças hepáticas, uma vez que a sua biodisponibilidade é aumentada cerca de 70 a 140 vezes e, além disso, o nível de transaminases aumenta significativamente, ultrapassando o limite superior considerado normal em cerca de três vezes (Gahr *et al.*, 2013). Não é aconselhada a combinação com álcool uma vez que a toxicidade hepática poderá ser agravada (Berardis *et al.*, 2013). Em doentes com problemas renais, a concentração plasmática de agomelatina pode aumentar cerca de 25%, sendo por isso importante monitorizar este parâmetro (McAllister-Williams *et al.*, 2010).

Não apresenta interações com outros fármacos antidepressivos, com exceção da fluvoxamina, pois este SSRI inibe as principais enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo da agomelatina, CYP1A2 e CYP2C9, aumentando a concentração máxima desta molécula. O antibiótico ciprofloxacina interage de forma semelhante à da fluvoxamina com o antidepressivo cronobiótico agomelatina (McAllister-Williams *et al.*, 2010).

A avaliação clínica da agomelatina no tratamento da depressão incluiu quatro parâmetros, definidos pela EMA: demonstração de eficácia quando comparada com placebo, demonstração de eficácia quando comparada com outros antidepressivos, demonstração da prevenção de recaídas quando comparada com placebo e demonstração de um perfil de risco-benefício favorável. Após a análise dos dados obtidos a partir dos diversos ensaios clínicos efetuados, a EMA recomendou a autorização da comercialização da agomelatina, aprovando-a para o tratamento da depressão na Europa a 19 de Fevereiro de 2009 (Catena Dell-Osso *et al.*, 2012).

4.1.2. Ramelteão

O ramelteão ((S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-tetrahydro-2H-indeno-[5, 4-b]furano-8-il)etil]propionamida; Figura 7) é um agonista seletivo dos recetores MT₁ e MT₂, para os

quais tem grande afinidade (cerca de três a dezasseis vezes superior à da melatonina) e não apresenta afinidade para outros recetores, incluindo os recetores MT₃ e os da 5-HT, NA, DA, histamínicos, colinérgicos e opióides (Catena Dell-Osso *et al.*, 2012; Hickie e Rogers, 2011 ; Pandi-Perumal *et al.*, 2013; Roehrs e Roth, 2012).

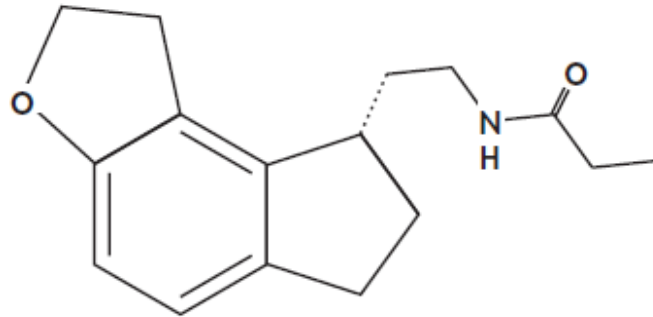


Figura 7. Representação da estrutura química do ramelteão (retirado de Srinivasan *et al.*, 2012).

O ramelteão é rapidamente absorvido e tem um rápido início do efeito terapêutico, atingindo a sua concentração máxima cerca de 45 minutos após administração oral. O seu tempo de semi-vida é de apenas uma a duas horas e meia e, como tal, este fármaco não contribui para a manutenção do sono, apesar de possuir ação hipnótica. A sua dose terapêutica varia entre 4 a 32mg por dia, sendo que 8mg é a dose clínica considerada ideal (Bonjean *et al.*, 2010; Roehrs e Roth, 2012). Os efeitos adversos são raros e incluem sonolência, fadiga, tonturas e náuseas. Não tem efeito na aprendizagem, memória ou função motora e não provoca síndrome de abstinência nem tolerância. Não existe risco de o ramelteão ser utilizado como droga de abuso e, como tal, é indicado para o uso a longo prazo (Hickie e Rogers, 2011; Roehrs e Roth, 2012).

Este fármaco possui ação hipnótica e foi aprovado em 2005 pela Agência do Medicamento e Alimento dos Estados Unidos da América (FDA) no tratamento da insónia (insónia primária crónica), especialmente em indivíduos com dificuldade em adormecer, uma vez que reduz o tempo necessário para que isto aconteça (Bonjean *et al.*, 2010; Catena Dell-Osso *et al.*, 2012; Pandi-Perumal *et al.*, 2013). Melhora o sono em doentes deprimidos e com problemas de ansiedade, o que torna desnecessário recorrer a outros fármacos hipnóticos e evita assim os seus efeitos adversos (Hickie e Rogers, 2011; Lanfumey *et al.*, 2013).

Não existe consenso entre autores relativamente à ação antidepressiva do ramelteão. Determinados autores afirmam que esta molécula não possui qualquer propriedade antidepressiva, tendo alguns doentes desenvolvido, em raros casos, uma depressão como efeito adverso da sua toma (Lanfumej *et al.*, 2013; Pandi-Perumal *et al.*, 2007; Srinivasan *et al.*, 2009). Por outro lado, alguns autores afirmam que o ramelteão tem alguma ação antidepressiva, melhorando a sintomatologia característica da depressão (Cardinali *et al.*, 2012; McElroy *et al.*, 2011).

4.1.3. Tasimelteão

O tasimelteão (Figura 8) é um análogo da melatonina com elevada afinidade para os recetores MT₁ e MT₂. É utilizado para reduzir a dificuldade em adormecer e assegurar a manutenção de um sono de qualidade (Hickie e Rogers, 2011). Tem a capacidade de produzir alterações de fase, sendo que os avanços de fase são dependentes da dose (Catena Dell-Osso *et al.*, 2012). Completou ensaios de fase III em 2010, tendo a FDA nesse mesmo ano conferido o estatuto de medicamento órfão ao tasimelteão. Em Janeiro de 2014, a FDA aprovou a comercialização do tasimelteão para o tratamento de distúrbios do sono em doentes cegos sem perceção de luz. Os seus principais efeitos adversos são cefaleias, sonolência, infeções do trato respiratório ou urinário e níveis aumentados das enzimas hepáticas (FDA, 2014; Pandi-Perumal *et al.*, 2013).

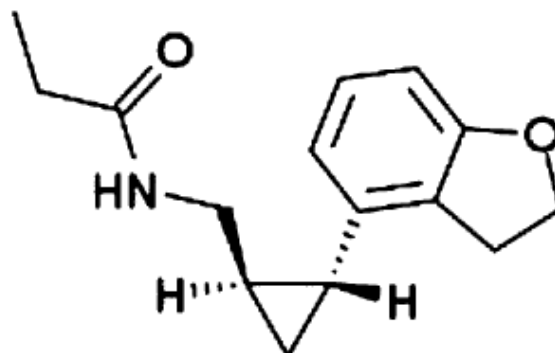


Figura 8. Representação da estrutura química do tasimelteão (retirado de Cardinali *et al.*, 2012).

O laboratório responsável pelo desenvolvimento do tasimelteão (Vanda Pharmaceuticals Inc.) iniciou o estudo MAGELLAN (“*Melatonin Agonist Effects of Tasimelteon Versus Placebo in Patients With Major Depressive Disorder*”), com o objetivo principal de determinar se esta molécula seria segura e eficaz no tratamento da depressão. Os resultados obtidos foram desanimadores uma vez que o tasimelteão mostrou apenas uma eficácia semelhante à do placebo no tratamento da patologia depressiva. Consequentemente, o laboratório decidiu descontinuar as investigações nesta área (Vanda Pharmaceuticals Inc., 2013).

4.1.4. TIK-301

O TIK-301 (Figura 9), anteriormente designado PD-6735, é um derivado da melatonina com propriedades de agonista seletivo dos recetores MT₁ e MT₂ e antagonista dos recetores 5-HT_{2C} (Hickie e Rogers, 2011).

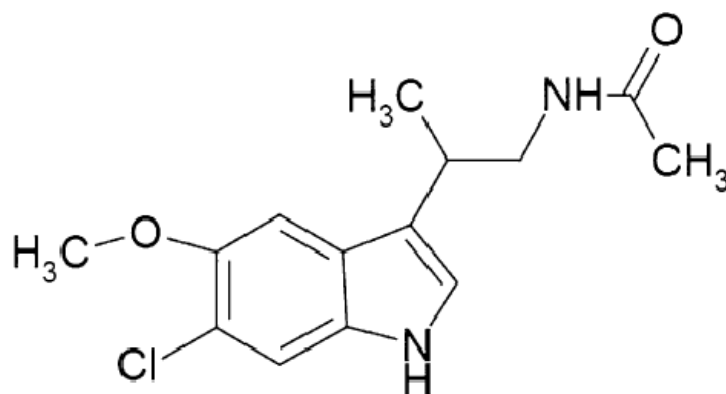


Figura 9. Representação da estrutura química do TIK-301 (retirado de Cardinali *et al.*, 2012).

Possui atividade hipnótica, reduzindo o tempo necessário para adormecer em doentes com insónia. Encontra-se em ensaios de fase II nos Estados Unidos da América desde 2002 e, em 2004, a FDA conferiu-lhe estatuto de medicamento órfão para o tratamento de alterações do sono e ritmos circadianos em indivíduos cegos sem perceção de luz, bem como para o tratamento da discinesia tardia (movimentos involuntários como efeito adverso do uso prolongado de certos anti-psicóticos) (Hardeland e Poeggeler, 2012; Hickie e Rogers, 2011; Pandi-Perumal *et al.*, 2013).

Tendo em conta que o mecanismo de ação do TIK-301 é muito semelhante ao da agomelatina, existe uma forte possibilidade de esta nova molécula possuir também propriedades antidepressivas. No entanto, os ensaios clínicos centrados nesta avaliação encontram-se ainda em fases iniciais e, como tal, será necessário esperar para saber se o TIK-301 poderá ser ou não utilizado como fármaco antidepressivo (Hardeland e Poeggeler, 2012; Mody *et al.*, 2010).

4.2. Vantagens e desvantagens do sistema da melatonina

A melatonina possui diversas funções de grande importância, destacando-se a capacidade de promover a neurogénese e as suas propriedades antioxidantes e cronobióticas (Hansen *et al.*, 2012). Tendo em conta que a agomelatina é o principal representante dos análogos da melatonina, serão referidas com maior detalhe as vantagens e desvantagens desta molécula.

O tratamento com agomelatina regula o ciclo sono-vigília logo na primeira semana, provocando um avanço de fase, ou seja, permite que os doentes adormeçam mais cedo e mais rapidamente. O doente sente também uma melhoria dos seus sintomas, principalmente aqueles relacionados com a desregulação dos ritmos circadianos (fadiga, insónia, fraca qualidade de sono e alterações de humor) (Bodinat *et al.*, 2010; Kasper *et al.*, 2010). Devido ao seu alívio rápido dos sintomas, é a escolha ideal nos casos em que as alterações do sono são um sintoma muito frequente e intenso (Srinivasan *et al.*, 2009).

Pelo contrário, os antidepressivos clássicos têm um início de ação mais retardado, necessitando entre seis a oito semanas para que o seu efeito seja sentido pelo doente. Além disso, este tipo de antidepressivos necessita habitualmente de uma associação com hipnóticos para que o doente consiga ter melhor qualidade de sono. A falta de sono afeta de forma negativa o *stress* oxidativo, a função e integridade mitocondrial e a neuroinflamação, mecanismos que se encontram associados a doenças caracterizadas por alterações de humor e ansiedade, como a depressão. A agomelatina, ao regular o ciclo de sono-vigília, contraria estes processos envolvidos na fisiopatologia da depressão (Berardis *et al.*, 2013). Esta molécula é vantajosa pois além de melhorar e preservar a qualidade e duração do sono e regular os ritmos circadianos, através da ação

nos recetores MT₁ e MT₂, melhora o humor e diminui a sonolência durante o dia, devido ao seu antagonismo dos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2C}. Isto contrasta com os antidepressivos clássicos, que melhoram o humor mediante a ativação de mecanismos de excitação do SNC, com uma duração de ação de 24 horas, o que não permite que o doente tenha um sono prolongado e pacífico (Srinivasan *et al.*, 2012).

A agomelatina mostrou ser capaz de aumentar a neurogênese do hipocampo e córtex pré-frontal, influenciando fases como a proliferação, maturação e sobrevivência celular. A regulação da proliferação celular é mediada pela ação antagonista nos recetores 5-HT_{2C}, já que quando estes recetores são ativados, o poder de estimulação da neurogênese por parte da agomelatina é diminuído. Observou-se que a sobrevivência celular depende da ação conjunta nos recetores MT₁, MT₂ e 5-HT_{2C} (Antonioli *et al.*, 2012; Tardito *et al.*, 2012).

A expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma neurotrofina muito importante na etiologia dos transtornos de humor e nos mecanismos neuroplásticos associados com efeitos antidepressivos, é menor em doentes deprimidos mas aumenta nos doentes tratados com antidepressivos (Lanfumeij *et al.*, 2013; Tardito *et al.*, 2012). A agomelatina, em particular, aumenta a expressão de BDNF, o que contribui para o seu efeito antidepressivo (Berardis *et al.*, 2013).

A agomelatina tem relevância no tratamento antidepressivo a longo prazo já que apresenta excelente tolerabilidade, poucas recaídas e não apresenta efeitos adversos tão frequentes e severos como os observados para as outras classes de antidepressivos. Não tem efeitos adversos a nível sexual, obstipação, ganho de peso, hipotensão ortostática ou alterações de memória. Não provoca habituação ou dependência, nem sintomas de abstinência (Berardis *et al.*, 2013; Catena Dell-Osso *et al.*, 2012; Hickie e Rogers, 2011; McAllister-Williams *et al.*, 2010). A agomelatina é especialmente útil e promissora no tratamento da anedonia e de depressões graves, resistentes ao tratamento com outros antidepressivos (Srinivasan *et al.*, 2012).

Os efeitos adversos mais comuns após a toma de agomelatina incluem cefaleias, tonturas, sonolência e alterações gastrointestinais, e são menos intensos e mais toleráveis do que aqueles sentidos pelo doente quando toma outros antidepressivos. Estes efeitos surgem habitualmente nas duas primeiras semanas de tratamento e são

temporários. A principal contraindicação e desvantagem da agomelatina prende-se com a sua toxicidade hepática, já que os níveis de transaminases podem atingir cerca de três vezes o seu valor normal. Assim, é essencial monitorizar as enzimas hepáticas com alguma frequência (EMA, 2013). Este aumento é habitualmente assintomático e é detetado durante os primeiros meses de tratamento, voltando ao normal após o término da toma de agomelatina. No caso da toma de 25mg por dia, a incidência desta elevação do nível de transaminases foi de 1,75%, enquanto para 50mg foi de 2,51%, comparando com os 0,50% obtidos para o placebo (EMA, 2013). Contudo, em determinados casos em que as transaminases se encontravam aumentadas, os doentes apresentavam problemas de saúde como lesão hepática, obesidade, diabetes e alcoolismo, que poderão ser fatores de risco para o desenvolvimento de reações de hepatotoxicidade. No caso de alguns doentes, os níveis de enzimas hepáticas encontravam-se aumentados ainda antes de iniciar o tratamento com agomelatina (EMA, 2013).

Um estudo realizado por Gahr *et al.* (2013) pretendeu avaliar o potencial da agomelatina para provocar reações de hepatotoxicidade. Verificou-se a existência de níveis aumentados de transaminases hepáticas em 79% dos 58 casos de hepatotoxicidade relacionados com agomelatina e, em 10% dos doentes, observou-se a ocorrência de hepatite tóxica. No entanto, concluiu-se que de entre estes 58 doentes, 57% eram polimedicados e 58,5% apresentavam fatores de risco cardiovasculares, o que poderá ter contribuído para o desenvolvimento das reações de hepatotoxicidade observadas. Em 90% dos casos, os doentes melhoraram ou ficaram totalmente recuperados após cessarem a toma de agomelatina (Gahr *et al.*, 2013).

Para minimizar o risco de desenvolvimento de problemas hepáticos relacionados com a toma de agomelatina, foram adotadas medidas como atualização de informações sobre este fármaco e distribuição das mesmas aos médicos, incluindo um esquema de monitorização da função hepática do doente (EMA, 2013).

Em suma, a agomelatina possui efeitos cronobióticos, antidepressivos, ansiolíticos e aumenta a produção de BDNF. A agomelatina parece ser mais eficaz em doentes com depressões mais severas, particularmente no tratamento da anedonia, é bem tolerada e não provoca sintomas de abstinência (Berardis *et al.*, 2013). Contudo, a função hepática deve ser monitorizada com atenção (Hickie e Rogers, 2011).

4.3. Futuro do sistema da melatonina: potenciais aplicações terapêuticas

A melatonina e os seus análogos podem ser utilizados no tratamento de diversas doenças, não se cingindo apenas às desordens do humor e do sono. A aposta na investigação destas moléculas cronobióticas tem sido cada vez maior e com resultados prometedores, mas é ainda recente e existe muito por descobrir. Seguem-se apenas alguns exemplos dessas aplicações em diferentes patologias.

A agomelatina foi testada no tratamento de enxaquecas e de insónia familiar fatal, recorrendo a uma dose de 25mg diários. Os resultados obtidos foram muito positivos, com a redução da frequência e intensidade das enxaquecas, bem como com a melhoria da qualidade de sono no caso da insónia (Srinivasan *et al.*, 2012).

Uma possível aplicação da agomelatina é o tratamento da depressão de Inverno ou desordem afetiva sazonal (SAD), que se caracteriza por episódios depressivos recorrentes que ocorrem durante o Outono/Inverno e desaparecem na Primavera/Verão. A incidência desta doença situa-se entre 15 a 25% da população mundial e os sintomas incluem desejos por hidratos de carbono, hiperfagia e ganho de peso. As alterações do sono são muito frequentes na SAD e incluem hipersónia, dificuldade em acordar e sonolência ao longo do dia. Os doentes que sofrem de SAD possuem períodos de síntese de melatonina mais longos durante as noites de Inverno, o que indica uma alteração dos ritmos circadianos. A agomelatina tem demonstrado eficácia terapêutica no tratamento da SAD, reduzindo os sintomas a partir da segunda semana e atingindo uma taxa de remissão de 70,3%, tendo sido a fadiga ligeira o único efeito adverso registado (Bodinat *et al.*, 2010; Srinivasan *et al.*, 2009).

A agomelatina poderá também ser utilizada no tratamento da doença bipolar. Esta doença é caracterizada por uma desregulação grave do humor, cognição e dos ritmos circadianos, e por sono de pouca qualidade e duração. Como já foi referido, juntamente com a depressão, a doença bipolar é responsável por quase metade do valor gasto com o tratamento de doenças mentais na Europa (Bodinat *et al.*, 2010).

Outra aplicação potencial da agomelatina pode ser o tratamento da epilepsia e complicações desta doença. A epilepsia é uma doença neurológica crónica caracterizada pela ocorrência de convulsões recorrentes, resultantes de descargas elétricas anormais dos neurónios. As convulsões podem provocar efeitos negativos a longo prazo, tais

como disfunção cognitiva, depressão, ansiedade e perturbações do sono. Sendo a agomelatina um antidepressivo cronobiótico, possui a capacidade de melhorar os sintomas depressivos e a ansiedade, bem como de regular os ritmos circadianos, contribuindo para a melhoria da qualidade do sono. Além disso, as suas fortes propriedades neuroprotetoras e antioxidantes, que contribuem também para a promoção da neurogénese, podem proteger o cérebro de disfunções cognitivas, como a perda de memória (Vimala *et al.*, 2014).

A melatonina foi utilizada num estudo sobre o tratamento da desordem do comportamento do sono REM (movimento rápido dos olhos). Esta desordem caracteriza-se por atividade motora excessiva durante o sono REM, incluindo a execução de ações ou comportamentos ocorridos durante um sonho, o que pode conduzir a graves lesões. A sua prevalência na população mais idosa é de cerca de 6%. Num estudo, que contou com 45 participantes, com idade média de 65 anos, administraram-se durante cerca de dois anos melatonina e clonazepam. Vinte e cinco doentes receberam melatonina (dose média de 6mg), dezoito receberam clonazepam (dose média de 0,5mg) e dois doentes receberam ambos. Verificou-se que tanto a melatonina como o clonazepam diminuíram lesões e sintomas associados com esta desordem. No entanto, a melatonina revelou ser mais eficaz e provocou menos efeitos adversos, tornando-a, assim, mais uma alternativa no tratamento desta doença, especialmente em doentes mais sensíveis aos efeitos adversos (McCarter *et al.*, 2013).

Hansen *et al.* (2012) desenvolveram o ensaio MELODY (“*The effect of MELatOnin on Depression, anxiety, cognitive function and sleep disturbances in patients with breast cancer*”) com objetivo de avaliar se o tratamento diário com 6mg por via oral de melatonina tem efeito profilático ou melhora os sintomas depressivos, ansiedade, perturbações do sono e disfunção cognitiva em mulheres com cancro da mama. Este tipo de cancro é o mais comum nas mulheres (cerca de 31%), com cerca de 1,5 milhões de novos casos por ano. Cerca de 50% das mulheres podem sofrer de depressão ou ansiedade no primeiro ano após o diagnóstico (Hansen *et al.*, 2012). Este estudo é relevante pois uma redução do bom funcionamento físico (insónia, fadiga, dor, afeção da função imunológica) e cognitivo (redução da memória, atenção e função motora) contribuem para um estado depressivo. Isto vai comprometer o sucesso do tratamento contra o cancro, pois pode resultar na diminuição da adesão à terapêutica e vontade de tratar de si própria e no afastamento de familiares e amigos. O tratamento

com melatonina, que Hansen *et al.* afirmam ter efeitos hipnóticos e antidepressivos, provoca poucos efeitos adversos e baixa toxicidade, pode reduzir os sintomas depressivos e a ansiedade, regula as perturbações do sono e a disfunção cognitiva, diminuindo a morbidade e mortalidade e aumentando a qualidade de vida (Hansen *et al.*, 2012). No entanto, outros autores consideram que a melatonina não possui propriedades antidepressivas, atribuindo-lhe apenas propriedades hipnóticas (Hickie e Rogers, 2011).

Um estudo realizado por Natarajan *et al.* (2012), pretendeu avaliar a relação entre a via envolvida na biossíntese de melatonina e a esclerose múltipla (EM). A EM é uma doença autoimune desmielinizante, associada a neuroinflamação e degeneração progressiva do sistema nervoso. A prevalência desta doença é maior em países nórdicos, onde existem períodos de escuridão mais prolongados, principalmente durante o Inverno. A luz solar afeta a síntese de melatonina e foi observado que a produção desta neurohormona se encontra diminuída e desregulada em doentes deprimidos que sofrem de EM. Foram avaliados polimorfismos nos genes codificantes de enzimas e recetores envolvidos na biossíntese de melatonina, com o objetivo de determinar se estes constituem fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os resultados encontrados sugerem que perturbações na biossíntese de melatonina, resultantes de polimorfismos genéticos, contribuem para aumentar a suscetibilidade para o desenvolvimento de EM (Natarajan *et al.* 2012). Assim, o desenvolvimento de fármacos que atuem na regulação da produção de melatonina podem contribuir para a diminuição da incidência desta doença.

Por fim, o glaucoma, uma neuropatia progressiva do olho, é a maior causa de cegueira em países desenvolvidos, sendo o principal fator de risco para o desenvolvimento desta doença a hipertensão ocular (Bucolo *et al.*, 2013). A pressão intra-ocular é mantida constante através do equilíbrio entre a formação e eliminação do humor aquoso, um líquido incolor constituído maioritariamente por água que preenche a cavidade do olho. Os recetores da melatonina existem no corpo ciliar, um tecido no interior do olho responsável pela produção do humor aquoso. Como tal, a melatonina e os seus análogos poderão também ser aplicados no tratamento do glaucoma, uma vez que parecem ter a capacidade de diminuir a pressão intra-ocular através da redução da produção de humor aquoso (Bucolo *et al.*, 2013).

V. Conclusão

A depressão é uma doença muito complexa e com um forte impacto socioeconómico. O tratamento farmacológico da depressão recorre maioritariamente aos antidepressivos clássicos, que tardam em iniciar a sua ação terapêutica e cujos efeitos adversos levam, em numerosos casos, ao abandono do tratamento.

O sistema da melatonina tem-se mostrado muito prometededor no tratamento de diversas patologias, nomeadamente do SNC (incluindo a depressão). Os seus análogos são capazes de proporcionar um novo e eficaz mecanismo para regular os ritmos circadianos, que se encontram alterados na depressão. Apresentam efeitos adversos menos frequentes e intensos, maior tolerabilidade e não provocam síndrome de abstinência.

Em relação aos diversos fármacos desenvolvidos e que atuam nos recetores da melatonina, apenas a agomelatina provou possuir efeito antidepressivo em diversos ensaios clínicos. A agomelatina é o primeiro antidepressivo que, além do antagonismo dos recetores 5-HT_{2C}, inclui um mecanismo de ação não monoaminérgico, sendo um forte agonista dos recetores MT₁ e MT₂ da melatonina. As suas propriedades cronobióticas permitem regular o ciclo sono-vigília, contribuindo para tratar alguns dos sintomas mais característicos da depressão (insónia, fadiga, anedonia e alterações de humor). Estas características, aliadas às suas diversas vantagens de menor tempo para início de atuação e melhor tolerabilidade em relação aos antidepressivos clássicos, tornam a agomelatina um fármaco único no tratamento de doentes com depressão grave e outros transtornos de humor. Outros fármacos desenvolvidos para este sistema parecem promissores noutras patologias, tais como na SAD, epilepsia, EM e glaucoma.

Apesar de não se encontrar totalmente esclarecido se a desregulação dos ritmos circadianos é causa ou consequência da depressão, a investigação nesta área deve ser encorajada, descobrindo novos alvos terapêuticos e diferentes mecanismos de ação.

VI. Referências Bibliográficas

Andlin-Sobocki, P. *et al.* (2005). Cost of disorders of the brain in Europe. *European Journal of Neurology*, vol. 12, pp. 1-27.

Antonioli, M., Rybka, J. e Carvalho, L. A. (2012). Neuroimmune endocrine effects of antidepressants. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, vol. 8, pp. 65-83.

Audinot, V. *et al.* (2003). New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, vol. 367, pp. 553-561.

Baghai, T. C., Möller, H.- J. e Rupprecht, R. (2006). Recent progress in pharmacological and non-pharmacological treatment options of major depression. *Current Pharmaceutical Design*, vol. 12, pp. 503-515.

Berardis, D. D. *et al.* (2013). The melatonergic system in mood and anxiety disorders and the role of agomelatine: implications for clinical practice. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 14, pp. 12458-12483.

Bittencourt, S. (2002). Neuromodeladores e neurotransmissores, noção geral. [Em linha]. Disponível em <http://www.neurofisiologia.unifesp.br/neuromoduladores_nocaogeral_simonebittencourt.pdf>. [Consultado em 4/1/2014].

Bodinat, C. de *et al.* (2010). Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 9, pp. 628-642.

Bonjean, M. *et al.* (2010). Sleep medicine and sleep disorders. In: Carlstedt, R. A. (Ed.). *Handbook of integrative clinical psychology, psychiatry, and behavioral medicine*. New York (USA), Springer, pp. 95-152.

Bromet, E. *et al.* (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, vol. 9, pp. 1-16.

Bucolo, C. *et al.* (2013). Pharmacological management of ocular hypertension: current approaches and future prospective. *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 13, pp. 50-55.

Cardinali, D. P. *et al.* (2012). Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *Journal of Pineal Research*, vol. 52, pp. 365-375.

Catena-Dell'Osso, M. *et al.* (2012). Emerging targets for the pharmacological treatment of depression: focus on melatonergic system. *Current Medicinal Chemistry*, vol. 19, pp. 428-437.

Ciraulo, D. A., Shader, R. I. e Greenblatt, D. J. (2011). Clinical pharmacology and therapeutics of antidepressants. *In: Ciraulo, D. A. e Shader, R. I. (Eds.). Pharmacotherapy of depression*, 2ª edição. Philadelphia (USA), Springer, pp. 33-124.

Courtet, P. e Olié, E. (2012). Circadian dimension and severity of depression. *European Neuropsychopharmacology*, vol. 22, pp. S476-S481.

Descamps, A. *et al.* (2009). Influence of the novel antidepressant and melatonin agonist/serotonin_{2C} receptor antagonist, agomelatine, on the rat sleep-wake cycle architecture. *Psychopharmacology*, vol. 205, pp. 93-106.

Detanico, B. C. *et al.* (2009). Antidepressant-like effects of melatonin in the mouse chronic mild stress model. *European Journal of Pharmacology*, vol. 607, pp. 121-125.

Direção Geral da Saúde (2012). Norma – terapêutica farmacológica da depressão *major* e da sua recorrência no adulto. Número 034/2012. Ministério da Saúde, Lisboa.

Edmondson, D. E., Binda, C. e Mattevi, A. (2007). Structural insights into the mechanism of amine oxidation by monoamine oxidases A and B. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 464, pp. 269-276.

European Medicines Agency (2013). Valdoxan/Thymanax. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

[_Assessment_Report_-_Variation/human/000915/WC500157713.pdf](#)>. [Consultado em 24/7/2014].

Food and Drug Administration (2014). FDA approves Hetlioz: first treatment for non-24 hour sleep-wake disorder in blind individuals. [Em linha]. Disponível em <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm384092.htm>>. [Consultado em 21/6/2014].

Fornaro, M. *et al.* (2010). A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Current Neuropharmacology*, vol. 8, pp. 287-304.

Furtado, C., Ribeirinho, M. e Gaspar, M. (2010). Análise da evolução da utilização de psicofármacos em Portugal Continental entre 2000 e 2009. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/INTRODUCAO_DE_FICHEIROS/Estudo_psicofarmacos.pdf>. [Consultado em 21/6/2014].

Furtado, C. (2014). Psicofármacos: evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012). [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTUDOS_REALIZADOS/6AE71C8F8502379EE0440017A4761C27>. [Consultado em 21/6/2014].

Gahr, M. *et al.* (2013). Agomelatine and hepatotoxicity: implications of cumulated data derived from spontaneous reports of adverse drug reactions. *Pharmacopsychiatry*, vol. 46, pp. 214-220.

Garcia-Pando, A. C. *et al.* (2002). Hepatotoxicity associated with the new antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 63, pp. 135–137.

Golder, S. A. e Macy, M. W. (2011). Diurnal and seasonal mood vary with work, sleep, and daylength across diverse cultures. *Science*, vol. 333, pp. 1878-1881.

Goldman, L. S., Nielsen, N. H. e Champion, H. C. (1999). Awareness, Diagnosis, and Treatment of Depression. *Journal of General Internal Medicine*, vol. 14, pp. 569-580.

Goodwin, G. M. *et al.* (2009). Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 70, pp. 1128-1137.

Grady, M. M. e Stahl, S. M. (2012). Practical guide for prescribing MAOIs: debunking myths and removing barriers. *CNS Spectrums*, vol. 17, pp. 2-10.

Gusmão, R. M. *et al.* (2005). O peso das perturbações depressivas. Aspetos epidemiológicos globais e necessidades de informação em Portugal. *Acta médica Portuguesa*, vol. 18, pp. 129-146.

Hansen, M. V. *et al.* (2012). The effect of MELatOnin on Depression, anxiety, cognitive function and sleep disturbances in patients with breast cancer. The MELODY trial: protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded trial. *BMJ Open*, vol. 2, pp. 1-9.

Hanson, N. D., Owens, M. J. e Nemeroff, C. B. (2011). Depression, antidepressants, and neurogenesis: a critical reappraisal. *Neuropsychopharmacology*, vol. 36, pp. 2589-2602.

Hardeland, R. e Poeggeler, B. (2012). Melatonin and synthetic melatonergic agonists: actions and metabolism in the central nervous system. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, vol. 12, pp. 189-216.

Harumi, T. *et al.* (2007). Chromatographic analyses of biogenic melatonin and its related indoleamines. In: Pandi-Perumal, S. R. e Cardinali, D. P. (Eds.). *Melatonin: from molecules to therapy*. New York (USA), Nova Science Publishers, Inc., pp. 3-21.

Hasler, G. (2010). Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians?. *World Psychiatry*, vol. 9, pp. 155-161.

Hickie, I. B. e Rogers, N. L. (2011). Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *The Lancet*, vol. 378, pp. 621-631.

Infarmed (2006). Formulário hospitalar nacional de medicamentos. [Em linha]. Disponível em <<http://www.infarmed.pt/formulario/index.html>>. [Consultado em 21/6/2014].

Jockers, R. *et al.* (2008). Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new?. *British Journal of Pharmacology*, vol. 154, pp. 1182-1195.

Kasper, S. *et al.* (2010). Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *The Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 71, pp. 109-120.

Lanfumeu, L., Mongeau, R. e Hamon, M. (2013). Biological rhythms and melatonin in mood disorders and their treatments. *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 138, pp. 176-184.

López-Muñoz, F. *et al.* (2008). La introducción clínica de la iproniazida y la imipramina: medio siglo de terapéutica antidepressiva. *Anales de Psiquiatría*, vol. 24, pp. 56-70.

Matos e Souza, F. G. de (1999). Tratamento da depressão. *Depressão*, vol. 21, pp. 18-23.

McAllister-Williams, R. H. *et al.* (2010). The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental*, vol. 25, pp. 95-102.

McCarter, S. J. *et al.* (2013). Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*, vol. 14, pp. 237-242.

McElroy, S. L. *et al.* (2011). A randomized, placebo-controlled study of adjunctive ramelteon in ambulatory bipolar I disorder with manic symptoms and sleep disturbance. *International Clinical Psychopharmacology*, vol. 26, pp. 48-53.

McEwen, B. S. *et al.* (2010). The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Molecular Psychiatry*, vol. 15, pp. 237-249.

Millan, M. J. *et al.* (2003). The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 306, pp. 954-964.

Miret, M. *et al.* (2013). Depressive disorders and suicide: epidemiology, risk factors, and burden. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 37, pp. 2372-2374.

Mody, S. M. *et al.* (2010). In search of novel and therapeutically significant melatoninerig ligans. *In: Atta-ur-Rahman e Choudhary, M. I. (Eds.). Frontiers in CNS Drug Discovery*. Bentham Science Publishers Ltd., pp. 600-609.

Natarajan, R. *et al.* (2012). Melatonin pathway genes are associated with progressive subtypes and disability status in multiple sclerosis among Finnish patients. *Journal of Neuroimmunology*, vol. 250, pp. 106-110.

Nestler, E. J. *et al.* (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, vol. 34, pp. 13–25.

O'Donnell, J. M. e Shelton, R. C. (2011). Drug therapy of depression and anxiety disorders. *In: Brunton, L. L. (Ed.). Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12ª edição. China, McGraw-Hill Medical, pp. 397-416.

Ohayon, M. M. e Roth, T. (2003). Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *Journal of Psychiatric Research*, vol. 37, pp. 9-15.

Olesen, J. e Leonardi, M. (2003). The burden of brain diseases in Europe. *European Journal of Neurology*, vol. 10, pp. 471-477.

Pandi-Perumal S. R. *et al.* (2007). Drug insight: the use of melatonergic agonists for the treatment of insomnia—focus on ramelteon. *Nature*, vol. 3, pp. 221-228.

Pandi-Perumal, S. R. *et al.* (2013). Melatonin antioxidative defense: therapeutical implications for aging and neurodegenerative processes. *Neurotoxicity Research*, vol. 23, pp. 267-300.

Peters, B. (2014). Definition of circadian rhythm. [Em linha]. Disponível em <<http://sleepdisorders.about.com/od/glossary/g/CircadianRhythm.htm>>. [Consultado em 19/6/2014].

Redman, J. R. e Francis, A. J. (1998). Entrainment of rat circadian rhythms by the melatonin agonist, S20098 requires intact suprachiasmatic nuclei but not the pineal. *Journal of Biological Rhythms*, vol. 13, pp. 39-51.

Ressler, K. J. e Nemeroff, C. B. (2000). Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and anxiety*, vol. 12, pp. 2-19.

Roehrs, T. e Roth, T. (2012). Insomnia pharmacotherapy. *Neurotherapeutics*, vol. 9, pp. 728-738.

Servier (2014). Summary of product characteristics – Valdoxan. [Em linha]. Disponível em <<http://www.servier.com/sites/default/files/ValdoxanSmPC062014.pdf>>. [Consultado em 22/7/2014].

Sharp, T. e Cowen, P. J. (2011). 5-HT and depression: is the glass half-full?. *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 11, pp. 45-51.

Slattery, D. A., Hudson, A. L. e Nutt, D. J. (2003). Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, vol. 18, pp. 1-21.

Spadoni, G. e Bedini, A. (2007). Advances on the development of subtype selective melatonin ligands. In: Pandi-Perumal, S. R. e Cardinali, D. P. (Eds.). *Melatonin: from molecules to therapy*. New York (USA), Nova Science Publishers, Inc., pp. 33-45.

Srinivasan, V. *et al.* (2009). Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatric Research*, vol. 165, pp. 201-214.

Srinivasan, V. *et al.* (2012). Agomelatine in depressive disorders: its novel mechanisms of action. *The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, vol. 24, pp. 290-308.

Tan, D. – X. *et al.* (2007). Melatonin as a naturally occurring co-substrate of quinone reductase-2, the putative MT3 melatonin membrane receptor: hypothesis and significance. *Journal of Pineal Research*, vol. 43, pp. 317-320.

Tardito, D. *et al.* (2012). Synergistic mechanisms involved in the antidepressant effects of agomelatine. *European Neuropsychopharmacology*, vol. 22, pp. S482-S486.

Tezanos, P. (2013). Describiendo el reloj biológico. [Em linha]. Disponível em <<http://antroporama.net/describiendo-el-reloj-biologico/>>. [Consultado em 21/6/2014].

UpToDate (2014). Patient information: depression treatment options for adults (beyond the basics). [Em linha]. Disponível em <http://www.uptodate.com/contents/depression-treatment-options-for-adults-beyond-the-basics?source=search_result&selectedTitle=1~150>. [Consultado em 15/1/2014].

Van de Velde, S., Bracke, P. e Levecque, K. (2010). Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. *Social Science & Medicine*, vol. 71, pp. 305-313.

Vanda Pharmaceuticals Inc. (2013). Vanda announces phase IIb/III clinical study in major depressive disorder did not meet the primary endpoint. [Em linha]. Disponível em <<http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=196233&p=irol-newsArticle&ID=1779830&highlight=>>>. [Consultado em 24/4/2014].

Vimala, P. V., Bhutada, P. S. e Patel, F. R. (2014). Therapeutic potential of agomelatina in epilepsy and epileptic complications. *Medical Hypotheses*, vol. 82, pp. 105-110.

Walker, F. R. (2013). A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: Do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression?. *Neuropharmacology*, vol. 67, pp. 304-317.

Weil, Z. M. *et al.* (2006). Melatonin receptor (MT1) knockout mice display depression-like behaviors and deficits in sensorimotor gating. *Brain Research Bulletin*, vol. 68, pp. 425-429.

Wiles, N. *et al.* (2013). Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaT randomized controlled trial. *The Lancet*, vol. 381, pp. 375-384

World Health Organization (2012). Depression. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>>. Consultado em [23/11/2013].

Wrobel, S. (2007). Science, serotonin, and sadness: the biology of antidepressants. *The FASEB Journal*, vol. 21, pp. 3404-3417.

Yamada, M. e Yasuhara, H. (2004). Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *NeuroToxicology*, vol. 25, pp. 215-221.

Zoladz, P. R. *et al.* (2008). Tianeptine: an antidepressant with memory-protective properties. *Current Neuropharmacology*, vol. 6, pp. 311-321.