

A Cura da Depressão: Mito ou Realidade^{a)}

The Cure for Depression: Myth or Reality

Pedro Varandas*

RESUMO

Introdução: A Perturbação Depressiva Major é caracterizada por episódios depressivos recorrentes cuja remissão sintomática total ou parcial pode determinar uma evolução para a cura ou para a cronicidade. Por este motivo o tratamento dos episódios depressivos deverá ter como prioridade a remissão total dos sintomas. Neste artigo serão discutidos os factores que contribuem para a remissão bem como destacado o papel do antidepressivo agomelatina na remissão clínica total.

Objectivos: Este artigo pretende demonstrar que a cura da Perturbação Depressiva Major é possível desde que se garanta a remissão sintomática total dos episódios depressivos. É destacada a eficácia comparativa da agomelatina na remissão sintomática.

Métodos: Revisão sistemática e crítica da literatura sobre a remissão sintomática na depressão major, bem como sobre a eficácia comparativa da agomelatina.

Resultados/Conclusões: No tratamento da perturbação depressiva major, a remissão sintomática total dos episódios depressivos é condição necessária para uma boa evolução. A agomelatina demonstrou ser um dos anti-

depressivos com melhor eficácia comparativa na remissão sintomática dos episódios depressivos major.

Palavras-Chave: Episódio Depressivo; Depressão Major; Tratamento; Agomelatina.

ABSTRACT

Background: Major Depression Disorder is characterized by recurrent depressive episodes, from which total or partial remission will either pave the way to cure or to chronicity. Accordingly, the treatment goal is to achieve total symptomatic remission. In this article we will discussed the several factors that contribute to total remission and the role of agomelatine antidepressant in achieving full clinical remission.

Aims: The aim of this article is to demonstrate that Major Depression cure is possible if total remission of depressive episodes is achieved. We also discuss the comparative efficacy of agomelatine antidepressant in reaching total remission.

Methods: A critic systematic literature review was carried out regarding remission in depressive episodes and the role

* Congregação das Irmãs Hospitaleras do Sagrado Coração de Jesus – Casa de Saúde da Idanha; ✉ dir.clinica.csi@irmashospitais.pt.

a) Baseado num trabalho apresentado oralmente no 7º Simpósio do Serviço de Psiquiatria do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca EPE, que teve lugar a 10 e 11 de Março de 2017.

of agomelatine and its comparative efficacy.

Results/Conclusions: *In Major Depressive Disorder symptomatic remission of the depressive episodes is a necessary condition to achieve a good outcome / cure. Regarding comparative efficacy, agomelatine has demonstrated to be one of the antidepressants that better achieves full symptomatic remission in the treatment of depressive episodes.*

Key-Words: *Depressive Episode; Major Depression; Treatment; Agomelatine.*

INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS

A forma mais frequente de depressão, designada por Depressão Major, é caracterizada por episódios depressivos recorrentes, havendo alguma variabilidade na sua evolução. Algumas pessoas conseguem atingir uma remissão completa nos intervalos entre episódios depressivos enquanto outras mantêm sempre alguns sintomas depressivos entre os episódios (DSM-5). Os dados da investigação epidemiológica clínica mostram que o risco de recidiva/recorrência de novos episódios aumenta quando não se consegue uma remissão completa. Para além disso, sabe-se que a presença de sintomas como o desinteresse/anedonia e perda de funcionalidade são preditores de uma baixa taxa de remissão. Assim sendo, a abordagem terapêutica de um doente com um episódio depressivo major deve ter como prioridade a remissão clínica completa, para garantir um melhor prognóstico sem evolução para a cronicidade.

O presente artigo procura realçar a necessidade de avaliar comparativamente os anti-

depressivos com base nas taxas de remissão para assim permitir uma escolha mais fundamentada do tratamento antidepressivo farmacológico. Dentro dos antidepressivos disponíveis a literatura científica disponível tem destacado a eficácia comparativa da agomelatina, quer em ensaios clínicos randomizados duplamente cegos, quer em estudos clínicos naturalísticos, quer ainda em meta-análises desenvolvidas por entidades independentes.

MÉTODOS

Procedeu-se a uma revisão sistemática e crítica da literatura sobre a remissão sintomática na depressão major, bem como sobre a eficácia comparativa da agomelatina.

RESULTADOS E CONCLUSÕES

A *Depressão Major* é um diagnóstico que se fundamenta na existência num período determinado, de um conjunto de sintomas que reúnem condições para obedecerem a critérios pré-definidos (episódio depressivo). A forma como esses episódios evoluem ao longo do tempo define o curso e contribui a um segundo nível para o diagnóstico da doença. Constatou-se, então, que a Depressão Major é uma perturbação psiquiátrica com uma evolução por episódios críticos (episódios depressivos) e intervalos inter-críticos em que ocorre uma remissão sintomática total ou intervalos inter-críticos em que ocorre somente um alívio sintomático, subsistindo nestes casos sintomatologia residual (remissão parcial)¹.

A evolução para a cura é possível nos casos em que nos intervalos inter-críticos foi possível

acontecer uma remissão completa. Pelo contrário há uma probabilidade elevada de uma evolução para a cronicidade nos casos em que nos intervalos inter-críticos ocorreu uma remissão parcial².

Por estas razões é muito importante que o tratamento da Depressão Major tenha como objectivo prioritário a remissão completa da sintomatologia e, por isso, importa perceber quais os factores que favorecem essa remissão e quais os factores que a atrasam ou a impedem.

Para além disso importa também perceber quais os tratamentos, sobretudo ao nível dos fármacos antidepressivos que contribuem mais para a remissão completa dos episódios depressivos. Este é um dos aspectos que mais recentemente tem sido estudado na investigação do curso da Perturbação Depressiva Major. Desde já pode afirmar-se que a presença de sintomas residuais não só é um indicador de não remissão como condiciona uma má evolução, um maior risco de recidiva, uma diminuição da funcionalidade e um risco de suicídio aumentado.⁽²⁾ Os dados da investigação também mostram que as causas potenciais da presença de sintomas residuais são a co-morbilidade com outras perturbações, nomeadamente, ansiedade e perturbações da personalidade, a resposta inadequada ao tratamento e muitas vezes os próprios efeitos adversos do tratamento².

Constituem sintomas residuais importantes para a não remissão, a insónia, a fadiga, o desinteresse, a anedonia, sintomas cognitivos, a disfunção sexual e a lentificação psicomotora³. Este último sintoma, lentificação psicomotora, é um bom exemplo de indicadores da

existência no passado de episódios depressivos e por isso representa bem a ideia de uma verdadeira “cicatriz” depressiva³.

De todos estes factores acima indicados, os estudos STAR-D e GENDEP apontam a perda de interesse/anedonia e a diminuição da funcionalidade como os dois maiores preditores de uma baixa taxa de remissão^{4,5}. Pelo contrário, uma remissão precoce até às 6 semanas parece indicar uma boa evolução de um episódio depressivo e conseqüentemente também constituir-se como um indicador remissivo^{6,7}.

A agomelatina, antidepressivo com um mecanismo de acção inovador, demonstrou claramente a sua eficácia em múltiplos estudos comparativos controlados e naturalísticos, bem como em meta-análises realizadas por entidades independentes, tal como é realçado em recente artigo publicado na revista *Lancet*⁸. Concretamente na eficácia da remissão sintomática, na remissão precoce⁹, no tratamento do desinteresse/anedonia³ e nas taxas de recuperação funcional¹⁰, a agomelatina tem demonstrado uma eficácia comparativa superior em relação à maioria dos outros antidepressivos^{7,8,11,13,14}. Cita-se em particular o estudo KHOO promovido pela Agência Regulamentar do Medicamento em Singapura, que visou comparar os antidepressivos em vários parâmetros de eficácia e que concluiu pela superioridade da agomelatina no parâmetro taxa de remissão sobre todos os outros¹¹. Um outro estudo comparativo directo (*head to head*) entre agomelatina (25-50mg) e venlafaxina (75-150mg) demonstrou a superioridade da agomelatina no tratamento da anedonia avaliada pela escala SHAPS⁷.

Acresce que numa análise de nove estudos naturalísticos com agomelatina na prática real ambulatória, do dia-a-dia (VIVALDI, CHRONOS, VIVAT, VITAL, D-CHANGE, DIAPASON, DAVANTAGE, VALID, HEDONIE)¹⁵ e que avaliaram mais de 22.000 doentes, foi possível verificar através da escala SDS (Sheehan Disability Scale), a superior eficácia da agomelatina na melhoria da funcionalidade, quer no trabalho/escola, quer na família e responsabilidades domésticas, quer, finalmente, no funcionamento social geral.

Pelo seu perfil de tolerabilidade e aceitabilidade^(8,11) geral a agomelatina não apresenta efeitos adversos que possam contribuir para uma menor remissão sintomática, em particular na disfunção sexual^{16,17}. Neste sentido é possível concluir que a agomelatina é um antidepressivo com especificidade para a remissão sintomática dos episódios depressivos e com isso contribui também para uma boa evolução e prognóstico na Depressão Major, o que configura a possibilidade da cura.

Conflitos de Interesse / Conflicting Interests

O autor declara ser consultor científico da Servier Portugal.

The author is a permanent consultant of Servier Portugal.

Fontes de Financiamento / Funding

Não existiram fontes de financiamento externo para a realização deste artigo.

The author has declared that no external funding was received.

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora, 2014.
2. Lam RW. High-quality remission: potential benefits of the melatonergic approach for patients with Major Depression Disorder. *Int clin Psychopharmaed.* 2007; 22:21-25.
3. Gorwood P et al. Psychomotor retardation is a scar of past depressive episodes, revealed by simple cognitive tests. *Eur Neuropsychopharmacology.* 2014; 24:1630-1640.
4. Sinyor M, Shaffer A, Levitt A. The Sequence Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR-D) Trial: A Review. *The Canadian Journal of Psychiatry.* 2005; 55 (3): 126-135.
5. D'Souza V, Sugden K, Aitchison KJ, Schalkwyk LC, Mc-Guffin P, Pariente M. Depression: The GENDEP study. *European Neuropsychopharmacology.* 2014; 16: 187-187.
6. Demyttenaere K. Agomelatine: A narrative review. *European Neuropsychopharmacology.* 2011; 21: 703-709.
7. Martinotti G, Sepede G, Ganbi F. Agomelatine vs Venlafaxine XR in treatment of anhedonia in Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2012; 32: 487-491.
8. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with Major Depressive Disorder: a systematic review and network meta-analyses. *Lancet.* 2018; 391: 1357-1366.
9. Ciudad A, Álvarez E, Roca M et al. Early response and remission as predictors of a good outcome of a Major Depressive Episode at 12th month's follow-ups: a prospective, longitu-

- dinal, observational study. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73(2): 185-191.
10. Kennedy SH, Avedisova A, Belaïdi C et al. Sustained efficacy of Agomelatine 10mg, 25mg and 25-50mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with Major Depressive Disorder. A placebo-controlled study over 6 months. *European Neuropsychopharmacology*. 2016; 26(2): 378-389.
 11. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M et al. Network meta-analyses and cost-effectiveness analyses of new generation antidepressants. *CNS Drugs*. 2015; 29(8): 695-712.
 12. Mouchabac S., Lemoine P., Baylé FJ. Functional Remission in Depression and patient satisfaction index: results of the diapason study. *European Psychiatry*. 2013; 28.
 13. Komanam RB, Nukala S, Palla J et al. A comparative study of efficacy and safety of Agomelatine and Escitalopram in Major Depressive Disorder. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9 (6): 5-8.
 14. Akpınar E, Cerit C, Talas A et al. Agomelatine vs Sertraline: An observational, open-labeled and 12 week's follow-up study on efficacy and tolerability clinical psychopharmacology and neuroscience. 2016; 14 (4): 351-356.
 15. Gorwood P, Bayle F. Abstracts of the 23rd European Congress of Psychiatry. *European Psychiatry*. 2015; Vol 30 – Supplément 1.
 16. Montejo AL, Deakin JF, Gaillard R et al. Better sexual acceptability of Agomelatine compared to escitalopram (20mg) in health volunteers. A 9week, placebo controlled study using the PRSexDQ scale. *J Psychopharmacology*. 2015; 10: 1119-28.
 17. Montejo AL, Prieto N, Terleira A et al. Better sexual acceptability of Agomelatine (25 and 50mg) compared with Paroxetine (20mg) in health male volunteers. An 8-week, placebo-controlled study using the PRSexDQ-SALSEX scale. *Journal of Psychopharmacology*. 2010; 24 (1) 111-120.