

Eficácia no Tratamento da Depressão: Um Novo Paradigma ao Encontro das Expectativas dos Doentes ^{a)}

Efficacy in the Treatment of Depression: A New Paradigm to Meet the Patient's Expectations

Pedro Varandas*

RESUMO

Introdução: Há uma necessidade de melhorar os métodos de avaliação da eficácia dos antidepressivos, no sentido dessa avaliação permitir também incluir os parâmetros e os sintomas que expressem mais as expectativas de melhoria dos doentes. O presente artigo discute esta questão a propósito da avaliação de eficácia antidepressiva da agomelatina, particularmente ao nível da avaliação das emoções positivas e negativas.

Objectivos: Este artigo pretende demonstrar como a metodologia clássica de avaliação de eficácia dos antidepressivos é redutora. Secundariamente aponta para a necessidade de abertura dessa avaliação noutra direcção que possa incluir as emoções negativas e as emoções positivas associadas à sintomatologia da depressão.

Métodos: Revisão sistemática e crítica da literatura sobre metodologias de avaliação da eficácia dos antidepressivos. Foi revista a literatura sobre a eficácia da agomelatina.

Resultados / Conclusões: Discutida a avaliação de eficácia dos antidepressivos através das escalas Hamilton e MADRS para a depressão, ficaram demonstradas as limitações deste tipo de avaliação, havendo por isso necessidade de se alargar essa avaliação a outros parâmetros e sintomas mais valorizados pelos doentes. Na avaliação de eficácia de agomelatina e tendo sido avaliadas as emoções positivas para além das emoções negativas os resultados apontam para uma superioridade desta substância relativamente aos antidepressivos SSRIs e SNRIs.

Palavras-Chave: Depressão; Tratamento; Eficácia Antidepressiva; Agomelatina.

ABSTRACT

Background: *There is a need to improve the efficacy evaluation methods of the antidepressants in order to allow the inclusion of symptoms which express more the improvement of the patient expectations. In the present article we present a discussion about the efficacy evaluation of agomelatine, particularly regarding posi-*

* Irmãs Hospitaleiras. ✉hf.pv@mail.telepac.pt

a) Baseado num trabalho apresentado oralmente no 6º Simpósio do Serviço de Psiquiatria do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca EPE, que teve lugar em 27 de Fevereiro de 2015.

tive and negative emotions associated with depression.

Aims: *The main objective of this article is to demonstrate the limitations of the classic methods of antidepressants' efficacy evaluation. Secondly, it points out the need to find other methods of evaluation in order to include the evaluation of negative and positive emotions linked to depression.*

Methods: *A critic and systematic literature review was carried out about methodology of Antidepressant evaluation efficacy. The literature of agomelatine efficacy was also reviewed.*

Results and Conclusions: *The evaluation of Antidepressants efficacy through the traditional scales of Hamilton (HAM-D) or Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) have shown limitations which points out to the need of looking to the evaluation of other parameters and symptoms with more value to the patients. The superior efficacy of Agomelatine was shown concerning the evaluation of positive and negative emotions in comparison with SSRIs and SNRIs.*

Key-Words: *Depression; Treatment; Antidepressant Efficacy; Agomelatine.*

INTRODUÇÃO

A avaliação do efeito terapêutico de um antidepressivo é um acto de perícia psicopatológica, essencialmente subjectivo, consubstanciado numa apreciação das mudanças de estado

e vivências ocorridas no paciente deprimido após o início de um tratamento.

Do ponto de vista científico há obviamente a necessidade de uma avaliação objectiva, que se concretiza através da utilização de métodos quantitativos para essas mesmas mudanças e cuja operacionalização se faz pela comparação de *scores* gerados pela aplicação de escalas e questionários para a depressão. As escalas consagradas como tendo maior sensibilidade para aferir a mudança e que são mais utilizadas são a HAM-D (Escala de Hamilton para a avaliação da depressão) e a MADRS (Montgomery, Asberg, Depression, Rating Scale).

Contudo, o efeito terapêutico assim avaliado, para além de nos dar a conhecer a eficácia na remoção dos sintomas mais prevalentes, nada nos diz sobre a recuperação do bem-estar, do prazer de viver, da resposta emocional, dos aspectos cognitivos e da funcionalidade que no seu conjunto constituem as verdadeiras expectativas de melhoria que os doentes mais anseiam.

No presente artigo, o autor reflecte sobre todas estas questões propondo um novo paradigma na avaliação do efeito terapêutico dos antidepressivos que venha a contemplar também os aspectos que são mais importantes para os pacientes.

É assim citado o exemplo do efeito terapêutico da agomelatina, antidepressivo com mecanismo de acção inovador que reduzindo os sintomas associados às emoções negativas e melhorando os sintomas associados às emoções positivas consegue para além da demonstração duma boa eficácia antidepressiva, ir ao

encontro das expectativas dos doentes deprimidos.

MODELO MÉDICO E AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA

O modelo médico tradicional é um modelo linear de doença em que o médico procura através de uma investigação semiológica inicial construir um quadro clínico sindromático

sobre o qual vai colocar hipóteses etiopatogénicas. Seleccionada a hipótese etiopatogénica que melhor explique a síndrome observada e acrescentadas as informações adicionais obtidas pelos meios auxiliares de diagnóstico (imagem, análises clínicas, etc.) o médico consegue estabelecer um diagnóstico. Conhecido o diagnóstico é então possível desenhar a terapêutica que melhor se lhe adequa, bem como, ao estadio evolutivo da doença (Fig.1).



Figura 1

Na verdade este é um modelo linear de doença que não reproduz todavia a complexidade da maioria das doenças e naturalmente a complexidade das doenças psiquiátricas.

Nesta complexidade se enquadra a depressão que na realidade é um constructo nosológico sobre uma multiplicidade de doenças multideterminadas e com expressão polimórfica.

ca de sintomatologia. Desconhecendo-se as etiologias possíveis que se podem situar em níveis diferentes da dimensão humana (psicológico, biológico, etc.). Desconhecendo-se como actuam os mecanismos etiopatogénicos/fisiopatológicos em interacção com o meio, ele próprio, multifacetado (trabalho, família, sociedade, relacional, etc.) só nos resta a realidade sintomatológica, ainda assim como referido atrás polimórfica, para se poder interpretar clinicamente a depressão. Considerando a complexidade clínica da depressão e tendo em conta as limitações assinaladas, os sintomas são a meta objectiva para a estratégia terapêutica. Os médicos assim, num processo de simplificação, configuram o efeito terapêutico na redução ou remoção dos sintomas presentes comportando-se pois como “caçadores de sintomas”. Consequentemente a melhoria clínica é avaliada pelo grau de redução dessa mesma sintomatologia.

Contudo, reitera-se, este paradigma avaliativo tem grandes limitações no que concerne ao efeito terapêutico de doenças complexas como a depressão. Em primeiro lugar, porque é um modelo profundamente redutor. Em segundo lugar, porque a ordem de sintomas avaliados (humor depressivo, angústia, ansiedade, irritabilidade) corresponde ao grupo das emoções negativas, não sendo por isso consideradas as emoções positivas (empatia, prazer, interesse, motivação, esperança) para as quais o efeito terapêutico que se deseja não é a sua remoção. Em terceiro lugar, e decorrente do atrás exposto, este modelo não considera também a melhoria do bem-estar geral como objectivo maior do efeito

terapêutico. E, finalmente, sendo um modelo médico clássico, não considera as expectativas de melhoria dos doentes como objectivos prioritários a atingir.

Um estudo publicado por Zimmerman¹ veio demonstrar que, ao nível sintomático, as expectativas de melhoria dos doentes são muito diferentes das que costumam preocupar os médicos, nomeadamente, os doentes esperam melhorar a energia e a auto-estima, voltar ao seu nível prévio de funcionamento no trabalho e em casa, bem como, readquirirem o prazer de viver e o controlo sobre as suas emoções. Este conjunto de expectativas, que no fundo são emoções de natureza positiva, tem sido particularmente negligenciado na clínica e na avaliação dos tratamentos.

Com o advento dos novos antidepressivos e significativamente com a disponibilização no mercado da agomelatina ficou demonstrada a insuficiência desta forma de avaliar o efeito antidepressivo.

A agomelatina com o seu mecanismo de acção inovador, agonista melatonérgico e antagonista em simultâneo dos receptores serotoninérgicos 5HT_{2C}^{2,3} tem uma excelente eficácia antidepressiva⁴⁻⁸ avaliável pela metodologia tradicional, mas também consegue, ao mesmo tempo que reduz ou remove os sintomas do grupo das emoções negativas, promover uma assinalável melhoria das emoções positivas⁹. Com isto produz uma considerável melhoria do bem-estar geral¹⁰, de vários aspectos da actividade cognitiva^{11,12}, uma melhoria acentuada do interesse e prazer (anedonia)⁹, bem como da funcionalidade geral, na vida social, trabalho/escola e na vida familiar¹³.

Acresce a tudo o que foi referido que a agomelatina demonstrou também que acompanhando a melhoria geral do quadro clínico depressivo, o doente preserva a sua capacidade de reagir emocionalmente¹⁴ não ficando prisioneiro da indiferença emocional tão característica dos tratamentos com os outros antidepressivos.

Pensa-se que este efeito resulte de um mecanismo que não aumentando a libertação de serotonina na sinapse (como acontece nos SS-RIs)⁵ consegue por efeito indirecto, aumentar a disponibilidade da dopamina e noradrenalina no córtex pré-frontal, estimular a neurogénese, aumentar a produção de factores tróficos como o BDNF, diminuir a produção de glutamato e resincronizar os ritmos circadianos.

A agomelatina é assim um medicamento que para além de ter vindo a acrescentar inovação no portefólio dos antidepressivos, vem questionar a forma como olhamos a depressão e sobretudo como avaliamos a terapêutica psicofarmacológica, alterando o paradigma do sucesso de um tratamento e certamente aproximando a visão do médico da visão do doente sobre o que deve ser a melhoria clínica.

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 declare no external funding was received.

BIBLIOGRAFIA / *REFERENCES*

1. Zimmerman M, et al. How should remission from depression be refined: the depressed patients' perspective. *Am J Psychiatry*. 2006 Jan;163(1):148-50.
2. Stahl S. Mechanism of action of agomelatine: a novel antidepressant exploiting synergy between monoaminergic and melatonergic properties. *CNS Spectrums*. 2014;19:207-212.
3. Racagni G, et al. Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and 5HT_{2C} receptors. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12:574-587.
4. Demyttenaere K. Agomelatine: A narrative review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011; 21: S703-S709.
5. Stahl SM, Fava M, Trivedi MH. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8 week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:616-626.
6. Léo H, et al. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninesrgic agonist and selective 5HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17:239-247.
7. Kennedy SH, et al. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16:93-100.
8. Olié JP, et al. Efficacy of agomelatine, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonist properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10:661-676.
9. Martinotti G, Sepede G, Gambi F. Agomelatine Versus Venlafaxine XR in the Treatment of Anhedonia in Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:487-491.

10. Lemoine P, et al. Improvement in Subjective Sleep in Major Depressive Disorder With a Novel Antidepressant, Agomelatine: Randomized, Double-Blind Comparison With Venlafaxine. *J. Clin. Psychiatry*. 2007;68 :1723-1372.
11. Quera-Salva MA, et al. Comparison of agomelatine versus escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacology*. 2011;26:252–262.
12. Gorwood P, et al. Psychomotor retardation is a scar of past depressive episodes, revealed by simple cognitive tests. *Eur Neuropsychopharmacology*. 2014;24:1630-1640.
13. Pecenak J, Novotny V. Agomelatine as monotherapy for major depression: an outpatient, open-label study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2013;9:1595-1604.
14. Corruble E, et al. Agomelatine versus escitalopram in major depressive disorders: a randomized double-blind, long term study focusing on sleep satisfaction and emotional blunting. *Eur Psychiatry*. 2011;26(1):P02-24.