



APRIMORAMENTO  
DA GESTÃO DE  
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE  
TRADUÇÃO,  
INTERCÂMBIO E  
APROPRIAÇÃO SOCIAL  
DO CONHECIMENTO

## REVISÃO RÁPIDA



# Agomelatina para depressão

## Sumário

Resumo Executivo	3
Contexto	3
Registro da tecnologia na Anvisa	3
Estágio de incorporação ao SUS	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais	4
Pergunta	4
Métodos	4
Critérios de inclusão e de seleção	4
Definição das estratégias e realização das buscas	4
Seleção das evidências	5
Avaliação da qualidade das evidências	5
Evidências	6
Síntese dos resultados	8
Conclusão	8
Referências	8
Identificação dos responsáveis pela elaboração	9
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração	9
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado	9

# Resumo Executivo

## Tecnologia

A agomelatina, anteriormente designada como S20098, é um agente antidepressivo com ação diferente dos neurotransmissores clássicos como a serotonina, dopamina e noradrenalina. É um forte agonista dos receptores melatonérgicos (MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub>), os quais são normalmente ativados pela melatonina, e antagonista dos receptores 5-HT<sub>2c</sub>, geralmente ativados pelo neurotransmissor 5-hidroxitriptamina (também denominada serotonina).

## Indicação

É autorizada e indicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o tratamento do transtorno depressivo maior em adultos.

## Pergunta

A agomelatina é eficaz para remissão clínica da depressão?

## Métodos

Realizamos buscas em duas bases de dados eletrônicas, Pubmed e NICE Evidence Search, seguindo estratégias de buscas pré-definidas. Obtivemos um total de 30 registros, realizamos leitura completa de oito artigos e escolhemos duas revisões sistemáticas como fonte de informação. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews.

## Resultados

Os resultados sugerem que em comparação com o placebo, a agomelatina melhorou significativamente os escores de depressão e taxas de resposta. No entanto, não houve diferença significativa nas taxas de remissão. Além disso, os pacientes que usavam agomelatina não eram mais propensos a interromper o tratamento devido a eventos adversos quando comparados aos que usavam placebo. Em comparação com outros antidepressivos disponíveis no Sistema Único de Saúde - SUS, esta revisão rápida encontrou apenas comparações com fluoxetina, na qual em uma metanálise a agomelatina apresentou-se menos eficaz e em outra se mostrou similar em termos de eficácia, aceitabilidade e tolerabilidade.

## Conclusão

As evidências localizadas por meio desta revisão rápida indicam que a agomelatina é uma droga mais efetiva que o placebo no tratamento da depressão. Contudo, não existem evidências de superioridade ou mesmo equivalência dessa tecnologia em relação a outros antidepressivos disponíveis no sistema de saúde brasileiro, que apresentam segurança e eficácia já estabelecidas.

# Contexto

## Registro da tecnologia na Anvisa

A agomelatina, anteriormente designada como S20098, é um agente antidepressivo com ação diferente dos neurotransmissores clássicos como a serotonina, dopamina e noradrenalina. É um forte agonista dos receptores melatonérgicos (MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub>), os quais são normalmente ativados pela melatonina, e antagonista dos receptores 5-HT<sub>2c</sub>, geralmente ativados pelo neurotransmissor 5-hidroxitriptamina (também denominado serotonina)<sup>1</sup>.

É indicada para o tratamento da depressão, que se refere a uma ampla gama de problemas de saúde mental caracterizados pela ausência de um efeito positivo, como perda de interesse e prazer em experiências comuns, baixo humor e uma gama de problemas emocionais, cognitivos, físicos e comportamentais<sup>2</sup>.

Atualmente, a agomelatina é autorizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento do transtorno depressivo maior em adultos e possui apenas um registro vigente:

Nome da Empresa: Laboratórios Servier do Brasil Ltda.  
Nome comercial: Valdoxan  
Princípio ativo: Agomelatina  
Apresentação: Comprimidos revestidos por película de 25 mg  
Registro: 112780073  
Vencimento do registro: 03/2019

### Estágio de incorporação ao SUS

Até a presente data esta tecnologia não foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC).

### Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Nas diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão<sup>6</sup>.

## Pergunta

A agomelatina é eficaz para remissão clínica da depressão?

**P:** Indivíduos com depressão

**I:** Agomelatina

**C:** Medicamentos disponíveis no SUS (amitriptilina, clomipramina, fluoxetina, nortriptilina) ou nenhum tratamento

**O:** Remissão clínica

**S:** Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

## Métodos

### Critérios de inclusão e de seleção

Eram elegíveis para inclusão revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados quando avaliavam a agomelatina no tratamento da depressão comparada a outros medicamentos disponíveis pelo Sistema Único de Saúde ou nenhum tratamento, não importando a idade e visando à remissão clínica da depressão.

### Definição da estratégia e realização das buscas

Realizou-se busca abrangente, completa e sensibilizada nas bases eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence Search, em 5 de julho de 2017. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir do acrônimo PICOS usando os termos Mesh no Pubmed e adaptando-os ao NICE (Tabela 1).

**Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas**

Base	Estratégias	Resultados
Pubmed	((“S 20098” [Supplementary Concept] OR Agomelatine) AND (Depression[Mesh] OR Depressive)) AND (meta analysis[ptyp] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab] AND review[tiab]) NOT ((case[ti] AND report[ti]) OR editorial[ptyp] OR comment[ptyp] OR letter[ptyp] OR newspaper article [ptyp]))	39
NICE Evidence Search	((Agomelatine OR “S 20098” AND Depression)) a	34

<sup>a</sup> Filtro para *Health Technology Assessments*

### Seleção das evidências

A pesquisa da literatura recuperou 30 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram oito publicações. Essas foram inteiramente lidas e, ao final, duas revisões sistemáticas<sup>3-4</sup> foram selecionadas para compor a revisão rápida.

### Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas selecionadas foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)<sup>5</sup> e está apresentada na Tabela 3.

# Evidências

Tabela 2. Características dos estudos incluídos

Estudos	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Taylor et al., 2014 <sup>3</sup>	Comparar a eficácia da agomelatina com outros antidepressivos e placebo em estudos publicados e não publicados.	<p>RS e metanálise de ECRs, duplo-cegos, comparando a eficácia da agomelatina no tratamento agudo (6-12 semanas) da depressão em adultos com placebo ou outro antidepressivo.</p> <p>A pesquisa foi feita nas principais bases de dados e literatura cinzenta até março de 2013. Os estudos foram agrupados por modelo de efeito aleatório, DerSimonian e Laird.</p> <p>A principal medida de eficácia foi redução na pontuação da escala de avaliação da depressão (HRSD ou MADRS), com RR e seus respectivos IC95%. Secundariamente, taxa de resposta (redução de 50% nas escalas de avaliação da depressão) e remissão da depressão (HRSD <math>\leq</math> 7 ou MADRS <math>\leq</math> 12).</p>	<p>Vinte estudos com 7.460 pacientes entraram na metanálise.</p> <p><b>Agomelatina x placebo</b> Metanálise de 12 ECRs com 3.951 participantes indicou que, em comparação com o placebo, a agomelatina melhorou significativamente os escores de depressão (SMD=0,24; IC95%=0,12-0,35; I<sup>2</sup>=66%) e taxas de resposta (RR=1,25; IC95%=1,11-1,41; I<sup>2</sup>=63%). No entanto, não houve diferença significativa nas taxas de remissão (RR=1,22; IC95%=0,97-1,53; I<sup>2</sup>=56%; 11 ECRs; n=3620). Além disso, os pacientes que usavam agomelatina não eram mais propensos a interromper o tratamento quando comparados aos que usavam placebo (RR=0,92; IC95%=0,78-1,08; I<sup>2</sup>=39%). O resultado foi semelhante para descontinuação do tratamento devido a eventos adversos (RR=1,03; IC95%=0,75-1,41; I<sup>2</sup>=25%).</p> <p><b>Agomelatina x fluoxetina</b> Em comparação com outros antidepressivos disponíveis no SUS, quatro estudos compararam agomelatina com fluoxetina, nos quais agomelatina apresentou-se menos eficaz (SMD=0,01; IC95%=-0,13-0,15; I<sup>2</sup>=54%).</p>	<p>(1) Com base em estudos de curto prazo;</p> <p>(2) Qualidade metodológica difícil de ser avaliada em muitos dos estudos incluídos;</p> <p>(3) Os dados das doses de agomelatina de 25mg e 50mg foram combinados;</p> <p>(4) Nem todos os resultados foram relatados em todos os estudos, portanto, alguns resultados não poderiam ter mostrado nenhuma diferença por causa do baixo poder;</p> <p>(5) Os resultados podem ter sido influenciados pelo viés de publicação. Apesar de vários estudos não publicados terem sido incluídos no estudo, permanece a incerteza sobre outros estudos randomizados realizados que não foram publicados. Além disso, a revisão sistemática indicou que estudos não publicados foram menos favoráveis a agomelatina.</p>	10

Continua

## Conclusão

Estudos	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
<b>Guaiana et al., 2013<sup>4</sup></b>	<p>1) Determinar a eficácia da agomelatina no alívio dos sintomas agudos do transtorno depressivo maior em comparação com outros antidepressivos,</p> <p>2) Rever a aceitabilidade da agomelatina em comparação com outros fármacos antidepressivos, e</p> <p>3) Investigar os efeitos adversos da agomelatina, incluindo a prevalência geral de efeitos colaterais em adultos.</p>	<p>RS e metanálise de ECRs, identificados nas principais bases de dados até julho de 2013.</p> <p>A eficácia foi mensurada pela taxa de resposta ao tratamento (redução de pelo menos 50% na HRSD, MADRS ou outra escala) e remissão (HRSD <math>\leq</math>7, MADRS <math>\leq</math>10, ou qualquer outro valor equivalente em escalas de depressão).</p> <p>A aceitabilidade foi avaliada pela taxa total de abandono devido à ineficácia ou a efeitos adversos.</p> <p>Já a tolerabilidade foi julgada pela presença de pelo menos um evento adverso.</p>	<p><b>Eficácia</b> Em comparação com outros antidepressivos disponíveis no SUS, quatro estudos com 1.862 participantes compararam agomelatina com fluoxetina, nos quais não houve evidências de que agomelatina era menos ou mais eficaz que fluoxetina em relação à taxa de resposta (RR= 1,01; IC 95%= 0,92-1,11; p=0,80; I<sup>2</sup> = 31%) e à remissão (RR= 0,76; IC 95%= 0,55-1,05; p= 0.10; I<sup>2</sup> = 84%).</p> <p><b>Aceitabilidade</b> Não houve evidências de que agomelatina era associada a uma maior taxa de abandono total do que fluoxetina (RR=0,96; IC 95%=0,74-1,26; p= 0,78; I<sup>2</sup> = 43%). Três estudos com 1.413 participantes indicaram que não havia diferença entre agomelatina e fluoxetina em relação à taxa de abandono ao tratamento devido à ineficácia (RR=0,97; IC=95%=0,57-1,65; p= 0,91; I<sup>2</sup> = 17%) e devido a efeitos adversos (RR=0,74; IC95%=0,50-1,09;p= 0,1; I<sup>2</sup> = 0%).</p> <p><b>Tolerabilidade</b> Não houve evidências de que menos ou mais participantes experimentaram pelo menos algum efeito colateral quando tratados com agomelatina em comparação com fluoxetina (RR=1,00; IC95%= 0,89-1,11; p=0,95; I<sup>2</sup> = 0%; dois estudos; 1.141 participantes).</p>	<p>(1) A maioria dos estudos incluídos foi patrocinada pela empresa farmacêutica que fabrica agomelatina;</p> <p>(2) Os estudos incluídos possuíam baixa qualidade metodológica.</p>	11

RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaios Clínicos Randomizados; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; RR: risco relativo; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; SMD: *Standardised Mean Difference*; I<sup>2</sup>, percentual de heterogeneidade na metanálise; SUS: Sistema Único de Saúde; ISRS: Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina; ISRSN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina.

**Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas**

Estudos	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Taylor <i>et al.</i> , 2014 <sup>3</sup>	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	10
Guaiana <i>et al.</i> , 2013 <sup>4</sup>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11

LEGENDA: N: não; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

## Síntese dos resultados

Os resultados sugerem que em comparação com o placebo, a agomelatina melhorou significativamente os escores de depressão e taxas de resposta. No entanto, não houve diferença significativa nas taxas de remissão. Além disso, os pacientes que usavam agomelatina não eram mais propensos a interromper o tratamento devido a eventos adversos quando comparados aos que usavam placebo<sup>3</sup>.

Em comparação com outros antidepressivos disponíveis no SUS, esta revisão rápida encontrou apenas comparações com fluoxetina, e em uma metanálise a agomelatina apresentou-se menos eficaz<sup>3</sup> e em outra se mostrou similar em termos de eficácia, aceitabilidade e tolerabilidade<sup>4</sup>.

## Conclusão

As evidências localizadas por meio desta revisão rápida indicam que a agomelatina é uma droga mais efetiva que o placebo no tratamento da depressão. Contudo, não existem evidências de superioridade ou mesmo equivalência dessa tecnologia em relação a outros antidepressivos disponíveis no Sistema Único de Saúde, que apresentam segurança e eficácia já estabelecidas.

## Referências

1. Cloridrato de Valdoxan [bula]. Gidy – França: Les Laboratoires Servier Industrie. 2016. [acesso em 4 jul 2017]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11784722016&pIdAnexo=3052165](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11784722016&pIdAnexo=3052165)
2. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition). National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Leicester (UK): British Psychological Society; 2010.
3. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ*. 2014 Mar 19;348:g1888. doi: 10.1136/bmj.g1888. Review. Erratum in: *BMJ*. 2014;348:g2496.

4. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJ, Haederle K, Koesters M. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 17;(12):CD008851. doi: 10.1002/14651858.CD008851.pub2.
5. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
6. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF, Hetem LA. Review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version). *Rev Bras Psiquiatr.* 2009 May;31 Suppl 1:S7-17.

## ■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

### **Keitty Regina Cordeiro de Andrade**

Mestre em Ciências da Saúde com ênfase em Saúde Coletiva e doutoranda em Ciências Médicas com ênfase em Epidemiologia e Saúde Pública  
Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Medicina  
E-mail: keittyregina@hotmail.com  
Telefone: 61 98334-9119

## ■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

### ▶ **Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado**