
Artigo de Revisão

Depressão e as implicações do sistema de Melatonina e tratamento com Agomelatina: uma revisão de literatura

Depression and the implications of the Melatonin system and treatment with Agomelatine: a literature review

La depresión y las implicaciones del sistema de melatonina y el tratamiento con agomelatina: una revisión de la literatura



<http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v9i1.5487>

Jackeline Martins Eberhardt de Souza¹, Camilla Lazzaretti^{1*}

RESUMO

A depressão é uma das principais doenças mentais do século, sendo uma das maiores causas de morbidade e invalidez. Os antidepressivos (AD) atualmente no mercado buscam aumentar as concentrações de monoaminas no encéfalo (dopamina, noradrenalina e serotonina). Todavia, os AD possuem efeitos colaterais indesejados, e isto tem motivado a pesquisa sobre medicamentos com mecanismos de ação diferenciados. Sabe-se, que no estado depressivo o ciclo circadiano é alterado, resultando em prejuízos nos estados de sono e vigília e consequentemente nas concentrações de melatonina (MEL). A MEL é um importante hormônio relacionado com a sincronização do ciclo circadiano, e está intimamente ligada com estados depressivos e insônia. Com estes dados, o objetivo do trabalho foi investigar através de uma revisão de literatura, a relação do sistema melatoninérgico com a

depressão e seu tratamento com agomelatina (AGOM). Como método, foram pesquisados estudos relacionados aos descritores: “*depressão*

e melatonina”, nas plataformas de busca: “*Scielo, PubMed e BVS (lilacs)*”. Os resultados obtidos mostram, que dos estudos avaliados, em sua maioria cita a agomelatina, um fármaco AD análogo à melatonina. A AGOM possui resultados promissores em pesquisas clínicas e pré-clínicas para tratar problemas relacionados a insônia e a depressão, representando uma inovação nos fármacos com esta finalidade terapêutica. Concluiu-se, que o sistema melatoninérgico está intimamente ligado a estados depressivos e a agomelatina se apresenta como um fármaco promissor para o tratamento da depressão associada com alterações do ciclo sono e vigília.

Palavras-chave: Depressão; Melatonina; Agomelatina.

ABSTRACT

Depression is one of the major mental illnesses of the century, being one of the major causes of morbidity and disability. Antidepressants (AD) currently on the market seem to increase concentrations of monoamines in the brain (dopamine, noradrenaline and serotonin). However, ADs have unwanted side effects, and this has motivated research on drugs with differentiated mechanisms of action. It is known that in the depressive state the circadian cycle is altered, resulting in damages in the sleep phases and wake, and consequently in the concentrations of melatonin (MEL). MEL is an important hormone

¹ Curso de Biomedicina do Centro Universitário Cenecista de Osório - UNICNEC – Osório-RS.

***Autor Correspondente:** Centro Universitário Cenecista de Osório – UNICNEC, Osório/RS. **E-mail:** camilla.lazzaretti@yahoo.com.br

Submetido: 25/02/2019

Aceito: 06/08/2020

related to the synchronization of the circadian cycle, and is closely linked with depressive states and insomnia. With these data, the objective of this work was to investigate through a literature review, the relationship of the melatonergic system with depression and treatment with agomelatine. As a method, studies related to the descriptors: “*depression and melatonin*” were searched in the search platforms: “*Scielo, PubMed and BVS (lilacs)*”. The results obtained show that, of the studies evaluated, they mostly refers to agomelatine, an AD drug analogous to melatonin. AGOM has promising results in clinical and preclinical research to treat problems related to insomnia and depression, representing an innovation in drugs for this therapeutic purpose. It was concluded that the melatonergic system is closely linked to depressive states and agomelatine presents as a promising drug for the treatment of depression associated with sleep and virile cycle disorders.

Keywords: Depression; Melatonin; Agomelatine.

INTRODUÇÃO

A depressão (DEP) é um transtorno do humor comumente encontrado na população, caracterizado principalmente por grande desinteresse, desânimo (em atividades rotineiras e de lazer por 14 dias ou mais) e incapacidade de sentir prazer¹. Sintomas como distúrbios do sono (sonolência ou insônia), ansiedade, e pensamentos suicidas também podem fazer parte do quadro depressivo². Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) o transtorno depressivo é a doença que causa maior incapacitação no mundo, e seu aparecimento difere entre os sexos: cerca de 10 a 25% das mulheres e 5 a 12% dos homens apresentarão o transtorno em determinado momento da vida³.

Muitos podem ser os fatores desencadeantes da DEP: (i) morte de um ente querido (ii) períodos de solidão; (iii) traumas psicológicos; (iii) abusos/negligências familiares; (iv) fim de um relacionamento, entre outros. O uso de substâncias tóxicas como drogas ilícitas e álcool, pode originar e intensificar sintomas depressivos⁴.

Molecularmente a hipótese genética acerca da hereditariedade, mostra claramente uma maior tendência à DEP em parentes de primeiro grau, influenciada por genes que codificam fatores de

transcrição, como: fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF), elemento responsivo ao cAMP (CREB1) e citocinas IL-1 b, IL-6³.

Em relação à hipótese neurobiológica, a DEP está associada à neurotransmissão química, e esta é principalmente estudada a partir da eficácia de fármacos antidepressivos (AD)³. Existem diversas classes de antidepressivos, e basicamente esses medicamentos atuam nos sistemas de monoaminas (MON) (serotonina, noradrenalina e dopamina). Os AD podem ser: fármacos tricíclicos (ex: nortriptilina), inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) (ex: fluoxetina), inibidores da monoamina oxidase (MAO) (ex: selegilina) entre outros. O tempo necessário de resposta clínica gira em torno de duas semanas, em alguns casos é necessário elevar a dose ou trocar o fármaco². Os fármacos AD que agem nas MON possuem algumas desvantagens para o paciente, pois geram efeitos colaterais como: aumento de peso, boca seca, tontura, náuseas, entre outros⁵.

Juntamente a isto, a depressão também pode estar associada a alterações nos níveis de melatonina (MEL), que é um hormônio da glândula pineal, vinculada ao ritmo circadiano com grande impacto na indução do sono e do humor. Alguns medicamentos AD são derivados da MEL, como por exemplo, a agomelatina (AGOM) que possui ação farmacológica como um agonista dos receptores de melatonina^{8,9}. A melatonina é um cronobiótico que possibilita induzir o sono em humanos saudáveis, assim regulando os ritmos biológicos⁷. Com isto, diversas funções circadianas são alteradas na DEP, entre elas o ciclo sono/vigília possui grande visibilidade, pois aproximadamente dois terços das pessoas deprimidas possuem redução da latência do sono, podendo ocorrer insônia e resultando em aumento da sonolência durante o período diurno. Da mesma forma, privações do sono podem acarretar sintomas depressivos nos indivíduos^{6,10}. O objetivo do trabalho foi investigar através de uma revisão de literatura, a relação do sistema melatoninergico com a depressão e seu tratamento com agomelatina.

MATERIAIS E MÉTODOS

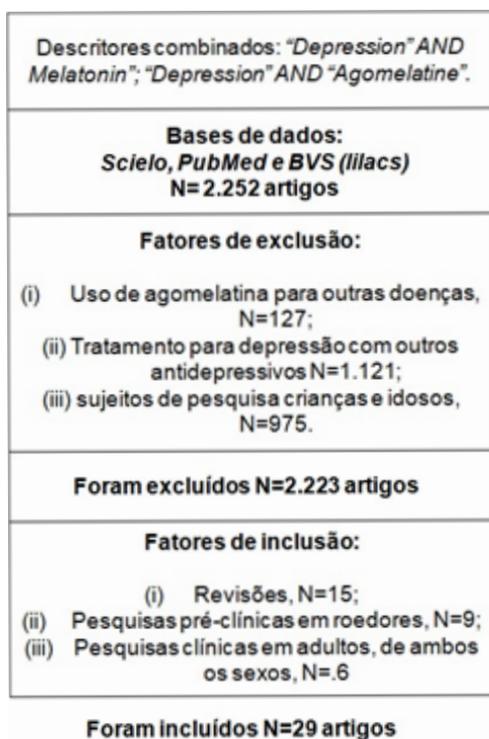
1. Delineamento de estudo

Este estudo é uma revisão narrativa de literatura.

1.2 Critérios de inclusão e exclusão de artigos

Foram incluídos neste estudo 29 artigos publicados de 2004 a 2019, entretanto foi utilizado apenas um artigo do ano de 1999 considerado uma revisão de literatura clássica. Os estudos foram pesquisados nas bases de dados a seguir: “*Scielo*, *PubMed* e *BVS (lilacs)*”. Os descritores empregados na busca foram: “*Depression*”, “*Melatonin*” e “*Agomelatine*”, que são padronizados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), em português e inglês. Como fatores de inclusão foram utilizados: (i) artigos de revisão, N=15; (ii) artigos de pesquisas pré-clínicas em ratos, N=9; (iii) e artigos de pesquisas clínicas em indivíduos adultos, de ambos os sexos, N=6. A seleção de estudos se deu a partir da união de descritores, o que resultou em 2.252 artigos. Destes, foram excluídos trabalhos com os seguintes fatores: (i) agomelatina utilizada para outras doenças N=127; (ii) tratamento para depressão com outros fármacos antidepressivos N=1.121; (iii) sujeitos de pesquisa crianças e idosos N=975. Com isso, excluiu-se 2.223 manuscritos com assuntos distintos ao tema principal. Adiante o esquema de seleção dos manuscritos:

Figura 1. Esquema de seleção de artigos encontrados, incluídos e excluídos, nas bases de dados citadas.



RESULTADO E DISCUSSÃO

DEPRESSÃO

A depressão é um transtorno do humor definido por: (i) desinteresse em atividades de lazer e tarefas diárias por 14 dias ou mais; (ii) sentimentos de angústia, inutilidade e desesperança; (iii) incapacidade de sentir prazer; (iv) estados predominantes de tristeza, seguido de raiva e irritabilidade; (v) ansiedade e alterações no apetite (falta ou exacerbação) e (vi) modificações no padrão de sono e vigília (sonolência ou insônia). Em alguns casos a depressão culmina para desfechos mais graves relacionados a tentativas e/ou suicídio^{1,2}. É uma doença e não simplesmente um estado emocional passageiro caracterizado por tristeza².

A idade de ocorrência gira em torno de 25 anos, entretanto o transtorno depressivo pode surgir em qualquer etapa da vida. É altamente recorrente, pois 50% a 60% dos indivíduos que tiveram um episódio depressivo terão um segundo. Para que seja realizado o diagnóstico correto de episódio depressivo é necessário que o indivíduo apresente 5 destes sintomas: perda ou excesso de peso, alterações do apetite, sonolência, perda de energia, incapacidade de concentrar-se. Para a confirmação do quadro estes sintomas devem permanecer por pelo menos duas semanas². Quanto ao sexo, a DEP possui maior prevalência em mulheres. Do mesmo modo, evidências apontam que o estrogênio (hormônio sexual feminino produzido nos ovários), afeta o humor e a cognição, e atua em regiões encefálicas como o hipotálamo, hipocampo e cerebelo³.

Estudos de neuroimagem estrutural e funcional foram importantes para localizar certas áreas cerebrais predominantemente alteradas em pacientes com depressão. Foram observados nestes estudos a redução de volume e hipometabolismo nos lobos frontais, núcleos da base (NB), estruturas mediais e temporais do encéfalo que realizam conexão com o sistema límbico. Deduz-se então que a DEP promove disfunções no sistema límbico o que pode gerar alguns sintomas aparentes relacionados a estas estruturas citadas acima: desmotivação para movimentar-se (relacionada aos NB), prejuízo cognitivo (alterações no córtex pré-frontal anterolateral esquerdo) alterações de apetite, sono, comportamento sexual, endócrinas

e cronobiológica (relacionadas com ações hipotalâmicas alteradas)^{9,10}.

As hipóteses farmacológicas acerca da DEP teorizam que os neurotransmissores da classe das monoaminas: dopamina, noradrenalina e serotonina, podem estar reduzidos em regiões encefálicas. Sabe-se que os medicamentos antidepressivos elevam rapidamente as monoaminas nas fendas sinápticas, mas seu efeito clínico só é estabelecido algumas semanas depois^{9,10}.

A agomelatina (fármaco análogo da melatonina), é um antidepressivo sintético com perfil farmacológico diferente dos anteriormente sintetizados. Possui ação agonista sobre os receptores melatoninérgicos MT1 / MT2 e um antagonista sobre receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C}. Esta classe nova de antidepressivos tem se mostrado eficaz, e possui vantagem de não apresentar efeitos maiores colaterais, devido sua maior seletividade. Este fármaco é administrado por via oral, em doses de 25mg e 50mg, sendo rapidamente absorvido ($\geq 80\%$)¹¹.

MELATONINA

A melatonina ou *N-acetil-5-metoxitriptamina*, é um hormônio sintetizado pela glândula pineal (PN) localizada no epítalamo, posterior ao tálamo¹². Este hormônio começa a ser liberado no início da noite, geralmente 2 horas antes do horário habitual de dormir. Também apresenta alta solubilidade em lipídeos, facilitando com que ela atravesse as membranas celulares. Até 70% da MEL no sangue pode se encontrar ligada à albumina. Seu metabolismo é hepático, que pode até depurar 90% dos seus níveis circulantes. A energia luminosa é descrita como principal fator ambiental regulatório na síntese de MEL, o que influencia diretamente o ciclo circadiano. Este ritmo é primeiramente gerado no núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo, que age como um oscilador circadiano endógeno e assim regulando a própria pineal⁷.

O ciclo circadiano corresponde ao período de aproximadamente 24 horas sobre o qual se baseia o ciclo biológico de praticamente todos os seres vivos, tendo influência da luz, temperatura, marés e ventos entre o dia e a noite. O ciclo circadiano regula o ritmo do corpo humano, com influência sobre, por exemplo, a digestão ou o estado de vigília e sono, a renovação celular e o controle

da temperatura do organismo^{12,27}. Este ciclo em indivíduos depressivos pode estar alterado, com frequentes episódios de insônia, determinada por uma dificuldade de iniciar e manter o sono, e por despertar precocemente nas primeiras horas da manhã⁸.

A luz produz uma ação inibitória sobre a glândula pineal, entretanto os impulsos luminosos acabam excitando os neurônios da retina que se comunicam com o NSQ através do trato retino-hipotalâmico, no qual as fibras são glutamatérgicas. Desta forma, no período de luz mais intensa e ativa, o núcleo supraquiasmático fica em ação e por este período não há estimulação noradrenérgica da pineal, enquanto que na fase escura o núcleo supraquiasmático está inativo e, portanto, há ativação da pineal. Já quando ocorre exposição à luz na fase escura, ocorre a inibição da produção de MEL de forma aguda. As principais ações da MEL são: (i) ação sobre o sistema imune (linfócitos, citocinas, inibição de prostaglandinas, regulação da COX-2, entre outros); (ii) ação antitumoral; e (iii) regulação dos ritmos biológicos (sono, vigília entre outros). Atualmente, sabe-se que a MEL não é o hormônio do sono, porém ela é um cronobiótico (substância responsável por sincronizar os ritmos biológicos intrínsecos, um deles o sono)⁷. Também se faz importante citar que a melatonina está intimamente relacionada com o estado de humor, onde se deduz que seu declínio possa ser uma das causas contribuintes ou essenciais para o estado depressivo¹³.

MELATONINA E DEPRESSÃO

Todos os antidepressivos convencionais agem através de mecanismos monoaminérgicos². Desta forma, há um considerável interesse em abordagens distintas deste mecanismo, para aprimorar e/ou potencializar o tratamento em pacientes não responsivos aos medicamentos convencionais. Baseando nos conceitos e conhecimentos acerca da melatonina, o fármaco agomelatina foi desenvolvido. Esta substância, (análoga à melatonina), é um antidepressivo sintético com perfil farmacológico distinto da ação monoaminérgica, que possui ação agonista sobre os receptores melatoninérgicos MT1 e MT2 além de também possuir propriedades antagonistas sobre os receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C}. Esta classe nova de antidepressivos tem sido

avaliada como eficaz, e seus efeitos colaterais descritos nos ensaios realizados, podem ser de curto prazo, como: tonturas, parestesias e visão turva; já em ensaios com uso a longo prazo foram descritos insônia e sinusite, entretanto são considerados menos agressivos devido sua maior seletividade. A agomelatina recebeu autorização de comercialização para a depressão em adultos no ano de 2009, através da Agência Europeia de Medicamentos. Este fármaco é administrado por via oral, em doses de 25mg e 50mg, sendo rapidamente absorvida^{11,14}.

Uma das vantagens do uso da AGOM se dá pela ausência da síndrome de descontinuação e pelos raros efeitos de desconforto sexual apresentados. O tratamento da depressão é realmente desafiador, uma vez que a maioria dos fármacos comumente utilizados causam dependência, tolerância, sonolência residual (“ressaca”), alterações cognitivas, alterações de reflexos e tolerância cruzada com álcool¹⁵.

São encontrados na literatura estudos pré-clínicos e clínicos com uso da agomelatina, abaixo citados:

Estudos pré-clínicos

Uma das potencialidades da AGOM é sua atividade cronobiótica e a capacidade de sincronizar os ritmos circadianos deficientes em indivíduos deprimidos. No estudo de Tchekalarova, J. et al, 2018, foi realizado um ensaio de indução ao estado depressivo em ratos, por meio do modelo experimental de exposição à luz constante por um período de 6 semanas, para investigar o efeito e eficácia da agomelatina. Após isto, administrou-se a agomelatina, intraperitonealmente nestes animais na dose de 30mg/kg durante 3 semanas. Os resultados observados verificaram que a agomelatina promoveu uma diminuição da hipofagia, ansiedade e estado depressivo, induzidos pelo modelo experimental. Além disso, houve uma ressinchronização do ciclo circadiano destes animais, com a restauração dos níveis de melatonina na circulação principalmente à noite, ambos efeitos haviam sido interrompidos pela exposição a luz constante. Concluiu-se um efeito positivo com o uso da AGOM¹⁶.

No trabalho de revisão de Bodinat et al., 2010, foram reunidas as ações antidepressivas e benefícios da agomelatina derivadas de diversos modelos experimentais de depressão em roedores.

Foram avaliados efeitos comportamentais, circadianos e neurobiológicos¹⁷. No modelo de nado forçado (que induz comportamento do tipo depressivo e estresse) a agomelatina restaurou a imobilidade dos animais induzida pelo experimento^{18,21}. Com relação aos ritmos circadianos interrompidos (alterações em níveis de melatonina) a AGOM restaurou o padrão de ritmicidade circadiana em um modelo de estresse psicossocial¹⁹. No estudo de Banasr et al., 2006, realizado em *in vitro* em células hipocámpais a administração de AGOM por 14 dias em doses de 1mg a 25mg, induziu a neurogênese²⁰.

No estudo de Medeiros et al., 2016 foram avaliadas ratas fêmeas submetidas ao teste de nado forçado. Após, um grupo de animais foi tratado com agomelatina 25, 50 e 75 mg/Kg via oral (sendo o período de tratamento em curto prazo, de 2-4 dias anteriores aos testes comportamentais). Os testes comportamentais realizados mostraram que as doses de 0 e 75 mg/kg conseguiram reduzir a imobilidade durante o teste, todavia não se observou o mesmo efeito sob a dose de 25 mg/Kg²¹.

Com estes dados acima citados, verificou-se que em testes pré-clínicos a agomelatina parece melhorar o padrão circadiano e o comportamento depressivo dos animais.

Estudos Clínicos

Uma meta-análise liderada por Huang et al., 2014, mostrou de forma abrangente a aceitabilidade e a segurança da agomelatina em comparação com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção da serotonina- norepinefrina (IRSN), em indivíduos com transtorno depressivo maior. Para tal, foram analisados estudos que envolveram ao total 1.871 pacientes. A resposta da AGOM na fase aguda do tratamento, obteve os melhores resultados em relação a melhora da qualidade do sono e efeitos antidepressivos dos pacientes, quando comparada com os ISRS e IRSN. Por causa de seus efeitos cronobióticos únicos, a agomelatina foi descrita como útil para regular o ciclo circadiano em pacientes com depressão, e este é um dos seus efeitos mais singulares em relação aos outros medicamentos clássicos²².

No estudo de Antonen et al., 2015 buscou-se estudar a eficácia e tolerabilidade da

agomelatina (Valdoxan® 25mg) no tratamento de estados depressivos leves em indivíduos com isquemia cerebral crônica. Observou-se que a agomelatina melhorou o sono dos pacientes a partir da segunda semana de tratamento, reduziu os sintomas de ansiedade após seis semanas e sintomas depressivos após oito semanas. As melhoras das funções cognitivas também foram notadas. Nenhum efeito colateral foi observado. Os resultados revelaram a alta atividade antidepressiva da droga, sendo altamente recomendada para pacientes com depressão e com isquemia cerebral crônica²³.

Na revisão sistemática realizada por Krieger et al., 2014 foi feita uma avaliação de estudos sobre a depressão e insônia grave (transtorno do ritmo circadiano associado a quadros de depressão). Verificou-se que a agomelatina administrada à noite, antes de dormir mimetiza os picos de melatonina na circulação, os quais normalmente variam entre 2:00 e 4:00 horas da madrugada, e melhora a sensação de alerta no dia seguinte¹⁵. Da mesma forma, a AGOM melhora os sintomas de ansiedade e anedonia (perda do prazer)^{24,25}. Adicionalmente, a AGOM tem menos efeitos colaterais gastrointestinais, sexuais ou metabólicos, que são mais presentes em outros antidepressivos.

No estudo de Srinivasan et al., 2012, foi observado os resultados do ensaio multicêntrico envolvendo Bélgica, Reino Unido e França, com 711 pacientes. Foi avaliada a remissão do transtorno depressivo maior, comparando a AGOM e a paroxetina. Os autores descobriram que tanto a AGOM quanto a paroxetina e provocam a remissão significativa dos sintomas depressivos 30,4% e 25,7% dos casos, respectivamente, tendo assim semelhante eficácia. Entretanto, a AGOM mostrou-se 61,5% superior neste score na comparação com o placebo, 46,3% na remissão sintomática²⁶.

Com relação a um possível efeito hepatotóxico na utilização da AGOM, há a necessidade de diretrizes de monitoramento do indivíduo quando ocorre sua prescrição. Exames laboratoriais de função hepática como transaminases, bilirrubinas e gama glutamiltransferase devem ser realizados antes do início do tratamento e nas semanas 3, 6, 12 e 24 de uso, e caso a dose seja aumentada. Recomenda-se cautela no uso do medicamento em pacientes com fatores de risco para lesão hepática. Pode ser considerada uma desvantagem do uso deste fármaco o indicativo de lesão hepática bem

como a necessidade de repetidos testes clínicos em indivíduos suspeitos de alterações no fígado^{28,29,30}.

CONCLUSÃO

No presente estudo verificou-se que a depressão está inter-relacionada com a melatonina no que tange as alterações do ciclo circadiano, e propriamente sintomas depressivos e co-morbidades associadas. A agomelatina surge como uma nova opção de fármaco, demonstrando eficácia significativa para o tratamento de depressão e seus sintomas. Da mesma forma, seus efeitos adversos parecem ser menos desfavoráveis que os fármacos monoaminérgicos. Entretanto, mais estudos devem ser feitos, para que os análogos de melatonina e sua hepatotoxicidade sejam aprimorados e que possivelmente comecem a ser alternativas de tratamento de pacientes depressivos, refratários aos medicamentos monoaminérgicos.

AGRADECIMENTOS

Ao Centro Universitário Cenecista de Osório – UNICNEC e o curso de Biomedicina por proporcionarem um ambiente para a realização deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Kandel, E.R. et al. Principles of neural science. New York: McGraw- Hill, 2013.
2. Souza, M. B. et al. Depressão. Revista HCPA. 2012 Ago 27; 32(4): 520-521.
3. Justo, L.P. et al. Depression – does it affect equally men and women? Rev. Psiq. Clín. 2006 Mar 27; 33 (2): 74-79.
4. Canale A, Furlan MM diaz P. Depressão. Arq Mudi. 2006 May 05; 10(2): 23–31.
5. Costa Margarete, Marins Nivaldo. Hiponatremia associada a antidepressivos: uma revisão. J. bras. psiquiatr. 2018 Mar 01; 67(1): 52-58.
6. Arbex M.A. Agonistas da melatonina no tratamento da insônia e da depressão. J Bras Pneumol. 2014 jun 01; 36(5): 641–56.
7. Neto, J.A.S. et al. Melatonina, ritmos biológicos e sono - uma revisão da literatura. Rev Bras Neurol. 2008 Jan 01; 44 (1): 5-11.

8. Araujo, J. F. et al. Qualidade subjetiva do sono em pacientes com transtorno depressivo. *Estudos de Psicologia*. 2007 Dez 30; 12(3): 269-274.
9. Bahls, S.C. et al. Depressão: uma breve revisão dos fundamentos biológicos e cognitivos. *InterAÇÃO*, 1999 Dez 01, v. 3, p. 49 a 60.
10. Esteves, F. C., et al. Depressão numa contextualização contemporânea. *Aletheia*. 2006 Dez 01; N. 24:127-135.
11. Neto, G.V.M. et al. Agomelatine: a new drug in depression treatment. *Revista Eletrônica Parlatorium*, 2015 Nov 01, Ano IV – Volume 9 (2), 76-88.
12. Quesado Filgueiras, M. Glândula Pineal: revisão da anatomia e correlações entre os marcapassos e fotoperíodos na sincronização dos ritmos circadianos. *HU Rev*. 2007 Nov 29; 32(2): 47–50.
13. Antonieli, M. et al. Neuroimmune endocrine effects of antidepressants.
14. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2012 Feb 02; v.8, n.1, p. 65-83.
15. Smeraldi, E. et al. Agomelatine in depression. *Expert Opin. Drug Saf*. 2013 Set 16; 12(6): 873-880.
16. Krieger, D.M. et al. Agonistas da melatonina no tratamento da insônia e da depressão. *ABP*. 2014 Mai 01; 4, Nº3, 12-17.
17. Tchekalarova, J. et al. Agomelatine treatment corrects symptoms of depression and anxiety by restoring the disrupted melatonin circadian rhythms of rats exposed to chronic constant light. *Pharmacol Biochem Behav*. 2018 May 26; 171: 1-9.
18. Bodinat, C. et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010 Jun 25; vol. 9, pp. 628-642.
19. Bourin, M. et al. Antidepressant-like activity of S20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. *J. Psychiatry Neurosci*. 2004 Ago 11; 29,126–133.
20. Corbach-Söhle, S. et al. Effects of agomelatine and S32006, a selective 5-HT_{2C} receptor antagonist, in chronically-stressed tree shrews. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2008 Ago 01; 18, S348.
21. Banasr, M., Hery, M., Mocaër, E. & Daszuta, A. Agomelatine, a new antidepressant drug, increases cell proliferation, maturation and survival of newly generated granule cells in adult hippocampus. *Biol. Psychiatry*. 2006 Fev 23; 59, 1087–1096.
22. Medeiros, A.C. Efeitos da administração em curto prazo de agomelatina sobre o comportamento relacionado à depressão em ratas submetidas ao teste do nado forçado. Monografia Apresentada à Coordenação do Curso de Biomedicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como Requisito Parcial à Obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina. Natal – RN, 2016.
23. Huang, K.L. et al. Comparison of selective serotonin reuptake inhibitors and selective agomelatine / selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in major depressive disorder: A meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2014 Mar 06; Vol. 48 (7) 663 -671.
24. Antonen, E.G. et al. Clinical experience of the use of agomelatine in the treatment of patients with depression and chronic brain ischemia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015 Dez 01;115(12): 79-85.
25. Cardinali DP et al. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res*. 2012 Sep 23; 52:365-75.
26. Novotny V, Pezenak J. Agomelatine in depression treatment, multicentre study in Slovakia. *J Psychiatry ClinPract*. 2011 Nov 01; Suppl 2:33-4.
27. Srinivasan, V. et al. Agomelatine in depressive disorders: its novel mechanisms of action. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012 Jul 01; Summer;24(3):290-08.
28. Satyanarayanan, K. S. et al. Circadian Rhythm and Melatonin in the Treatment of Depression. *Curr Pharm Des*. 2018 Nov 01; 24(22): 2549-2555.
29. Trevor, R. et al. Agomelatina para depressão: expandindo os horizontes? . Opinião de especialistas em farmacoterapia. 2019 Fev 13. DOI: 10.1080 / 14656566.2019.1574747.
30. Giannantonio, M. et al. Agomelatine Effectiveness, Tolerability, and Impact on Anhedonia in Major Depression: A Pooled Analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2019 Jun 01; 39(3): 288-290.
31. Filippova, N. et al. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: assessment of the efficacy and tolerability. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2019 Apr 23; 119(5): 154-161.