

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto De Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Neurociências Básicas e Aplicadas

Jaqueline Silva Ferreira

**O USO DA VORTIOXETINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO MAIOR EM
ADULTOS: Uma revisão narrativa**

Belo Horizonte

2025

Jaqueline Silva Ferreira

**O USO DA VORTIOXETINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO MAIOR EM
ADULTOS: Uma revisão narrativa**

Monografia de especialização apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Neurociências Básicas e Aplicadas.

Orientador: Professor Dr. Fabrício de Araújo Moreira

Belo Horizonte

2025

043

Ferreira, Jaqueline Silva.

O uso da vortioxetina no tratamento da depressão maior em adultos: uma revisão narrativa [manuscrito] / Jaqueline Silva Ferreira. – 2025.

50 f.: il. ; 29,5 cm.

Orientador: Professor Dr. Fabrício de Araújo Moreira.

Monografia de especialização apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Neurociências Básicas e Aplicadas.

1. Neurociências. 2. Transtorno Depressivo Maior. 3. Serotonina. 4. Norepinefrina. 5. Antidepressivos. 6. Vortioxetina. I. Moreira, Fabrício de Araújo. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ICB - COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

ATA DE DEFESA DE MONOGRAFIA DA ALUNA

JAQUELINE SILVA FERREIRA

Realizou-se, no dia 24 de junho de 2025, às 09:30 horas, j2-222, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 261ª defesa de monografia, intitulada *O USO DA VORTIOXETINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO MAIOR EM ADULTOS: Uma revisão narrativa*, apresentada por JAQUELINE SILVA FERREIRA, número de registro 2023709282, graduada no curso de PSICOLOGIA, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Fabrício de Araújo Moreira - Orientador (UFMG), Prof. Bruno Rezende de Souza (UFMG), ME. Rayssa Briânis de Oliveira Costa (UFMG).

A Comissão considerou a monografia:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 24 de junho de 2025.

Nilda Lucas Laurindo - Secretária

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Prof. Fabrício de Araújo Moreira (Doutor)

Prof. Bruno Rezende de Souza (Doutor)

ME. Rayssa Briânis de Oliveira Costa



Documento assinado eletronicamente por **Rayssa Briânis de Oliveira Costa, Usuário Externo**, em 24/06/2025, às 13:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabricio de Araujo Moreira, Professor do Magistério Superior**, em 02/09/2025, às 15:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bruno Rezende de Souza, Professor do Magistério Superior**, em 02/10/2025, às 15:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4316808** e o código CRC **628FBC22**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

FOLHA DE APROVAÇÃO

O USO DA VORTIOXETINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO MAIOR EM ADULTOS: Uma revisão narrativa

JAQUELINE SILVA FERREIRA

Monografia submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Curso de NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS, como requisito para obtenção do certificado de Especialista em NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS.

Prof. Bruno Rezende de Souza

UFMG

ME. Rayssa Briânis de Oliveira Costa

UFMG

Prof. Fabrício de Araújo Moreira - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 24 de junho de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **Rayssa Briânis de Oliveira Costa, Usuário Externo**, em 24/06/2025, às 13:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabricio de Araujo Moreira, Professor do Magistério Superior**, em 02/09/2025, às 15:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bruno Rezende de Souza, Professor do Magistério Superior**, em 02/10/2025, às 15:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4316835** e o código CRC **A6E60E70**.

Trabalho dedicado aos profissionais que lidam diariamente com pacientes com quadros depressivos, em especial as mulheres negras, símbolos de luta e resistência, por um SUS realmente universal.

“O problema prático na continuidade da luta pela liberdade e pela dignidade não é a destruição de forças controladoras, mas sim a sua modificação, para criar um mundo no qual as pessoas cheguem a conquistas nunca antes alcançadas, em arte, música, literatura, ciência, tecnologia e, acima de tudo, no gozo da vida”

(Skinner, 1978)

RESUMO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) afeta significativamente a vida, limitando o funcionamento psicossocial, cognição e diminuição da qualidade de vida. A OMS aponta que a depressão ocupa o 4º lugar entre os principais custos de doenças e o 1º lugar em tempo vivido com incapacitação. Este estudo revisa a literatura sobre algumas hipóteses no desenvolvimento da doença, caracteriza as classes de antidepressivos mais utilizados no tratamento do TDM, dando ênfase para a vortioxetina. É um fármaco que se diferencia dos antidepressivos tradicionais por possuir um mecanismo de ação multimodal que combina a inibição da recaptação de serotonina com a modulação direta de diversos receptores serotoninérgicos (como 5HT₃, 5-HT₇, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}). Essa abordagem farmacológica distinta promove não apenas a melhora dos sintomas de depressão, mas também melhora a função cognitiva, além de apresentar uma menor incidência de efeitos colaterais, especialmente disfunção sexual. A vortioxetina tornou-se uma opção, com características de ação multimodal e que parece indicar uma escolha, seja para casos que não responderam a outros fármacos, seja como primeira opção no tratamento.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior (TDM), serotonina, noradrenalina, antidepressivos, vortioxetina.

ABSTRACT

Major Depressive Disorder (MDD) significantly affects life, limiting psychosocial functioning, cognition and reducing quality of life. The WHO points out that depression ranks 4th among the main costs of illness and 1st in time lived with disability. This study reviews the literature on some hypotheses in the development of the disease, characterizes the classes of antidepressants most used in the treatment of MDD, with emphasis on vortioxetine. It is a drug that differs from traditional antidepressants in that it has a multimodal mechanism of action that combines the inhibition of serotonin reuptake with the direct modulation of several serotonergic receptors (such as 5-HT₃, 5-HT₇, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D}). This distinct pharmacological approach promotes not only the improvement of symptoms of depression, but also improves cognitive function, in addition to presenting a lower incidence of side effects, especially sexual dysfunction. Vortioxetine has become an option, with multimodal action characteristics and which seems to indicate a choice, either for cases that have not responded to other drugs, or as a first option in treatment.

Key words: Major Depressive Disorder (MDD), serotonin, norepinephrine, antidepressants, vortioxetine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Regulação pré-sináptica da neurotransmissão de serotonina.....	18
Figura 2 - Regulação pré-sináptica da neurotransmissão de norepinefrina.....	19
Figura 3 - Farmacoterapia do transtorno depressivo maior: ações antidepressivas na Sinapse...27	
Figura 4 - Ação multimodal da vortioxetina.....	37
Figura 5 - Bloqueio SERT na vortioxetina.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Adrenalina
ADT	Antidepressivo Tricíclico
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
DA	Dopamina
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSST	Teste de Substituição de Dígitos e Símbolos
GMV	Volume de Substância Cinzenta
GD	Giro Dentado
HPA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
IMC	Índice de Massa Corporal
IRSN	Inibidores da recaptação de Serotonina e Noradrenalina
ISRN	Inibidores da Recaptação de Noradrenalina
ISRS	Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina
NA	Noradrenalina
NE	Norepinefrina
NHA	Neurogênese Hipocampal Adulta
MADRS	Avaliação da Depressão de Montgomery-Åsberg
MAO	Monoamina Oxidase
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDQ	Questionário de Déficits Percebidos
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TDM	Transtorno Depressivo Maior
5-HT	Serotonina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.2 Objetivos.....	13
1.2.1 Objetivo Geral.....	13
1.2.2 Objetivos específicos.....	13
1.3 Metodologia.....	14
1.4 Epidemiologia da depressão no Brasil e no mundo.....	14
1.5 Aspectos envolvidos no desenvolvimento da depressão.....	15
2 NEUROFISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO.....	18
2.1 A hipótese monoaminérgica da depressão.....	18
2.2 Hipótese de alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.....	20
2.3 Hipótese da inflamação.....	22
2.4 Hipótese da neuroplasticidade/Hipocampo.....	23
3 O USO DE ANTIDEPRESSIVOS NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.....	26
3.1 Antidepressivos inibidores da monoamina oxidase (imaos).....	28
3.2 Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos.....	29
3.3 Antidepressivos de segunda geração.....	31
3.3.1 Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina (ISRS).....	31
3.3.2 Inibidor Seletivo de Recaptação de Noradrenalina (ISRN).....	32
3.3.3 Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN).....	33
3.3.4 Novos agentes: antidepressivos moduladores de 5ht.....	35
4 A VORTIOXETINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO.....	37
4.1 Mecanismo de ação e farmacodinâmica da vortioxetina.....	37
4.2 Efeitos da vortioxetina.....	38
4.3 Efeitos adversos da vortioxetina.....	42
5 CONCLUSÃO.....	45
REFERÊNCIAS.....	46

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos afetivos ou de humor são os problemas de saúde mental com as maiores taxas de incidência no Brasil, segundo ABREU e ABREU (2020). Os transtornos do humor costumam ser denominados transtornos afetivos, pois o afeto é a expressão externa do humor, uma emoção vivenciada “por dentro” (aspas do autor). A depressão e a mania são frequentemente consideradas como os extremos opostos de um espectro afetivo ou do humor (STAHL, 2014). O Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders na sua quinta versão, classifica em dois grandes grupos os transtornos de humor: Transtornos depressivos e os bipolares e transtornos relacionados (JOCA e GUIMARÃES, 2021).

Na classificação encontrada no DSM-V os transtornos depressivos são classificados em: transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo maior (incluindo episódio depressivo maior), transtorno depressivo persistente (distímia), transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado. O transtorno depressivo maior (TDM) representa a condição clássica desse grupo de transtornos.

A depressão é um transtorno de humor que afeta significativamente diversos aspectos da vida e pode ser considerada uma doença que limita consideravelmente o funcionamento psicossocial, com impactos na diminuição da qualidade de vida. É uma das doenças mais incapacitantes, com alto índice de afastamentos do trabalho e comprometimentos nas atividades da vida diária (MALHI e MANN, 2018).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) 2017, há 322 milhões de pessoas vivendo com esse transtorno mental no mundo. Destaca que depressão é diferente das flutuações comuns de humor e de respostas emocionais de curta duração aos desafios da vida cotidiana. A depressão pode se tornar uma séria condição de saúde, sobretudo quando de longa duração e intensidade moderada ou grave, podendo levar a um grande sofrimento e problemas no trabalho, vida acadêmica ou contexto familiar, chegando de forma extrema ao suicídio.

1.2.1 Objetivo Geral:

Elencar os principais fármacos atualmente utilizados no tratamento da depressão.

1.2.2 Objetivo específico:

- Revisar a literatura científica sobre os efeitos da vortioxetina no tratamento da depressão em adultos;
- Identificar desfechos de eficácia, segurança, aceitabilidade, tolerabilidade e efeitos adversos do medicamento;
- Comparar o mecanismo de ação multimodal da vortioxetina em relação a outras classes de antidepressivos.

1.3 Metodologia

Para a realização deste estudo, foi conduzida uma revisão narrativa da literatura sobre as diferentes classes de antidepressivos, principalmente a vortioxetina. A pesquisa foi realizada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), LILACS, SciELO e PubMed, Cochrane. Foi conduzida busca avançada utilizando os seguintes descritores: Transtorno Depressivo Maior, vortioxetina, antidepressivos ISRS, IRSN, ISRN.

A pesquisa foi realizada no período de dezembro de 2014 a maio de 2025. Foram utilizadas combinações de descrições de busca: “vortioxetina” e transtorno depressivo maior”; “antidepressivos e mecanismos de ação”; “antidepressivo multimodal e transtorno depressivos maior”. Foram incluídos artigos que fizeram menção a vortioxetina publicados entre 2013 a 2025 em português e inglês e que abordassem diretamente o mecanismo de ação da vortioxetina, efeitos colaterais, ação multimodal da vortioxetina. Foram excluídos trabalhos duplicados, publicações fora do recorte temático ou que o fármaco fosse mencionado de forma inespecífica.

Os periódicos identificados foram mapeados e analisados. Inicialmente, os artigos foram triados pela leitura de seus resumos, com a exclusão daqueles que, embora relacionados às neurociências, não abordavam diretamente o tema central desta revisão. Além dos artigos científicos, livros, sites e manuais também foram considerados. Após análise criteriosa, foram selecionados capítulos específicos que contribuíram significativamente para a fundamentação teórica e desenvolvimento da pesquisa permitindo um panorama atualizado sobre os efeitos da vortioxetina no tratamento da depressão até o momento.

1.4 Epidemiologia da depressão no Brasil e no mundo

Um estudo realizado por BRAGA et al (2024) delineou um perfil epidemiológico quantitativo e retrospectivo utilizando dados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) coletados em março de 2024, abrangendo o período de 2019 a 2023 e analisou as taxas de hospitalização para indivíduos diagnosticados com

transtornos de humor no Brasil. O estudo levou em consideração região, tipo de atendimento, faixa etária, sexo e cor/raça dos pacientes. A análise dos dados do DATASUS apontou que foram registradas 169.787 hospitalizações relacionadas a transtornos de humor em diversas regiões do Brasil.

Os resultados revelaram que de modo geral a maioria dos atendimentos foram de urgência, com maior incidência em pessoas de 20 a 49 anos, especialmente entre mulheres e indivíduos brancos e pardos. Revelou-se ainda uma maior frequência de internações entre mulheres, indivíduos de cor branca, na faixa etária de 30 a 39 anos, e residentes nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. BRAGA et al (2024) concluíram que esses achados sinalizam que os transtornos de humor são um significativo desafio de saúde pública, evidenciando seu impacto na funcionalidade, qualidade e expectativa de vida dos indivíduos acometidos.

De acordo com a OMS a depressão situa-se em 4º lugar entre os principais custos, chegando a responder por 4,4% do ônus acarretado por todas as doenças durante a vida. Ocupa 1º lugar quando considerado o tempo vivido com incapacitação ao longo da vida (11,9%), corroborando estimativa citada por MALHI e MANN (2018) de que a OMS em 2008 previa que em 2030 haveria classificado a depressão maior como a terceira carga de doença no mundo, com projeções de que a doença estará em primeiro lugar até 2030.

O TDM é uma condição comum e debilitante que afeta cerca de bilhões de pessoas em todo mundo. Estima-se que a prevalência ao longo da vida seja em até 20% nas mulheres e 12% para os homens. Essa discrepância na prevalência entre homens e mulheres é chamada de disparidade de gênero na depressão, associado a diferenças sexuais em relação a predisposição de fatores biológicos, psicológicos e ambientais (MALHI e MANN (2018)). Apesar dessa diferença, de acordo com o DSMV não existem diferenças claras entre os gêneros no que diz respeito a sintomas, curso, resposta ao tratamento ou mesmo consequências funcionais, porém o risco de tentativas de suicídios seja maior em mulheres, mas sua efetivação é menor, indicando que o risco completado para suicídio é maior entre o sexo masculino.

1.5 Aspectos envolvidos no desenvolvimento da depressão

Estima-se, segundo GRAEFF e GUIMARÃES (2021) que a contribuição de fatores genéticos para o desenvolvimento de depressão maior seja de aproximadamente 35%, apontando que outros fatores tenham um papel importante no desenvolvimento do TDM. Há estudos que indicam que a depressão é uma doença multifatorial, resultado de uma interação

complexa entre fatores de risco de vários domínios e diferentes fases da vida, ou seja, infância, adolescência e idade adulta.

Dessa forma, a influência de fatores genéticos seria articulada por fatores ambientais, como por exemplo: experiências traumáticas, ausência de suporte social, eventos estressantes e demais fatores externos, como uso de substâncias psicoativas, combinados com fatores internos como traços de personalidade predisponentes, baixa autoestima, baixo apoio social, história prévia depressão maior. A TDM corresponderia então, a interação de três vias amplas de fatores internalizantes, fatores externalizantes e adversidades e que tais fatores teriam um impacto preponderante durante as fases iniciais de neurodesenvolvimento, incluindo infância e adolescência, o que contribui para que os aspectos relacionados ao desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) consistam em um importante elemento de suscetibilidade à depressão maior (GRAEFF e GUIMARÃES, 2021).

HUMES (2018) corrobora o fato da depressão apresentar uma etiologia multifatorial e destaca que o DSM até sua 3ª edição as depressões eram divididas entre endógenas, com alta carga biológica e que seriam secundárias a causas biológicas e depressões reativas, com menor impacto de suscetibilidade biológicas e maior impacto ambiental, porém, marcadores biológicos investigados na última década apontam uma inadequação dessa interpretação, uma vez que o que se tem observado é uma similaridade entre pacientes com depressões reativas e endógenas. HUMES exemplifica que entre os principais marcadores biológicos estejam a variabilidade cardíaca, índices de adesividade plaquetária, codificações genéticas de receptores serotoninérgicos, medidas de autoimagem, dosagens hormonais, de segundo mensageiro intracelulares e de neurotransmissores.

Estudos epidemiológicos indicam a ocorrência de eventos estressantes temporalmente relacionados à depressão maior, como perda de emprego, questões financeiras, doença crônica ou problemas de saúde com risco de vida, exposição à violência, separação e luto, com maior frequência na idade adulta. Além disso, há evidências de que a exposição a eventos estressores na infância também possa desempenhar um fator fundamental na vulnerabilidade à depressão maior, envolvendo abuso físico e sexual, negligência à violência doméstica ou separação precoce dos pais, entre outros (GRAEFF e GUIMARÃES, 2021).

Os progressos em relação a compreensão sobre a fisiopatologia da depressão apesar de serem consideráveis, ainda não apontam um modelo único que explique de forma satisfatória todos os aspectos da doença. Há, investigações envolvendo a neurobiologia da depressão relacionando extensa pesquisa animal, porém esses modelos dificilmente conseguem traduzir descobertas da ciência clínica para a prática clínica. Assim sendo, para compreender a

fisiopatologia da depressão maior, focar em estudos clínicos e investigação de fatores biológicos e psicossociais, seria mais útil, uma vez que suas contribuições são variáveis na perspectiva de MALHI e MANN, 2018.

2 NEUROFISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO

2.1 A hipótese monoaminérgica da depressão

A ciência tem buscado respostas sobre os processos neurais envolvidos na depressão, porém, ainda não há uma decisão unânime e consensual, no entanto, uma das primeiras hipóteses se baseia, de acordo com HIRSCHFELD (2000) que os sintomas da depressão podem ser melhorados por agentes que atuam em mecanismos para aumentar as concentrações sinápticas de monoaminas. Ele refere que a descoberta levou à adoção da hipótese da monoamina na depressão, propondo que a base biológica ou neuroanatômica implícita para a depressão é uma deficiência dos sistemas noradrenérgicos e/ou serotoninérgicos centrais e que atingir essa lesão neuronal com um antidepressivo levaria ao restabelecimento da função normal em pacientes deprimidos. O processo de síntese das monoaminas pode ser ilustrado conforme figura 1 e 2.

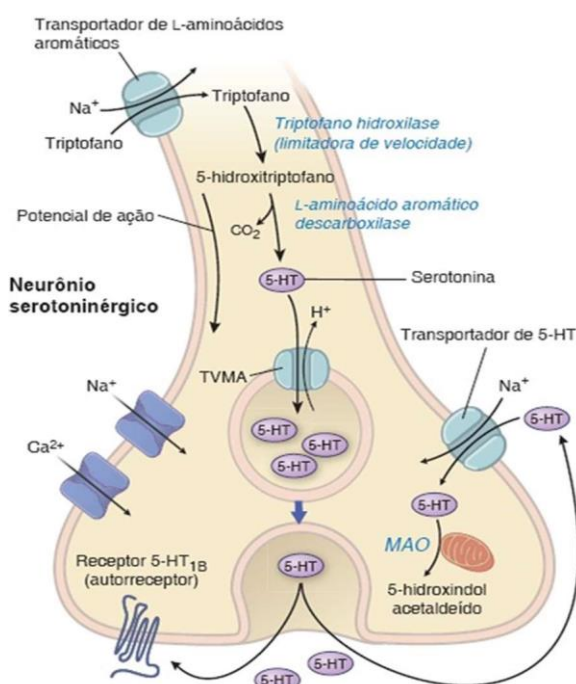


Figura 1: Regulação pré-sináptica da neurotransmissão de serotonina. A serotonina (5-HT) é sintetizada do triptofano em uma via de duas reações: a enzima que limita a velocidade é a triptofano hidroxilase. Tanto a 5-HT recém-sintetizada quanto a reciclada são transportadas do citoplasma para o interior de vesículas sinápticas pelo transportador vesicular de monoaminas (TVMA). A neurotransmissão é iniciada por um potencial de ação no neurônio pré-sináptico, que eventualmente causa a fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática por meio de um processo dependente de Ca^{2+} . A 5-HT é removida da fenda sináptica por um transportador seletivo de 5-HT, bem como por transportadores não seletivos de recaptção (não ilustrados). A 5-HT pode estimular os autorreceptores 5-HT_{1B} na membrana pré-sináptica, proporcionando retroalimentação inibitória. A 5-HT citoplasmática é sequestrada em vesículas sinápticas pelo TVMA ou degradada pela monoamina oxidase (MAO) mitocondrial. (extraído de GOLAN et al, 2014, p.462, versão digital)

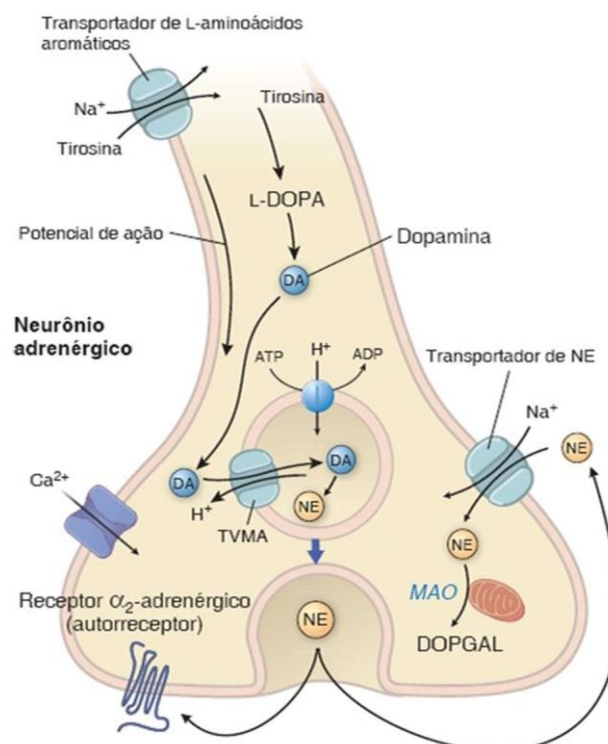


Figura 2: Regulação pré-sináptica da neurotransmissão de norepinefrina. A norepinefrina presente na vesícula sináptica provém de duas fontes. Em primeiro lugar, a dopamina sintetizada da tirosina é transportada para a vesícula pelo transportador vesicular de monoaminas (TVMA). No interior da vesícula, a dopamina é convertida em norepinefrina pela dopamina β-hidroxilase. Em segundo lugar, a NE reciclada é transportada do citoplasma para o interior da vesícula, também pelo TVMA. A neurotransmissão é iniciada por um potencial de ação no neurônio pré-sináptico, o que acaba levando à fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática por meio de um processo dependente de Ca^{2+} . A NE é removida da fenda sináptica por um transportador seletivo de norepinefrina (TNE), bem como por transportadores não seletivos da recaptação (não ilustrados). A NE pode estimular os autorreceptores α_2 -adrenérgicos, proporcionando retroalimentação inibitória. A NE citoplasmática que não é sequestrada em vesículas sinápticas pelo TVMA sofre degradação a 3,4-di-hidroxfenilglicolaldeído (DOPGAL) pela monoamina oxidase (MAO) na membrana mitocondrial externa. (extraído de GOLAN et al, 2014, p.463, versão digital)

A explicação sobre a monoaminas segundo MALHI e MANN (2018) foi corroborada por descobertas de estudos que investigaram os neurotransmissores e seus metabólitos, tanto in vivo quanto post mortem assim como em razão de outros medicamentos mais seletivos, como seletivos de autoreceptores e agonistas de serotonina serem antidepressivos eficazes.

O artigo de revisão realizado por ZMUDZKA et al (2018) expõe o papel dos receptores de serotonina na depressão e na ansiedade, com foco em dados de estudos em animais. Eles afirmam que a serotonina atua como neurotransmissor e desempenha um papel fundamental no sistema nervoso central envolvendo pelo menos 14 subtipos diferentes de receptores em várias regiões do cérebro e, portanto, participa de muitos processos fisiológicos, incluindo a regulação da emoção, ritmo circadiano (sono-vigília) ou cognição.

Segundo a hipótese da serotonina da depressão postulada em 1967, o déficit de serotonina no cérebro era a causa da doença e a evidência para a função desempenhada pela serotonina, a eficácia dos medicamentos que aumentavam os níveis de serotonina no cérebro pelos antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoaminoxidase (ZMUDZKA et al, 2018 apud COPPEN,1967).

Nesta revisão, a conclusão relacionou que há envolvimento de quase todos os subtipos de receptores de serotonina em efeitos antidepressivos e ansiolíticos em roedores. A estimulação dos receptores pós-sinápticos 5-HT1A, pós-sinápticos 5HT1B, 5-HT2B e 5-HT4 ou o bloqueio dos receptores pré-sinápticos 5-HT1A, présinápticos 5 HT1B, 5-HT2A, 5-HT3, 5-HT5A e 5-HT7 podem resultar em efeito antidepressivo. Para os subtipos 5-HT2C e 5-HT6 os dados são ambíguos pois tanto agonistas quanto antagonistas induzem atividade semelhante a antidepressivos.

A revisão destaca ainda que é necessário cautela ao extrapolar os resultados de estudos com animais para humanos. Os resultados de experimentos pré-clínicos mostram de forma clara como a maioria dos subtipos de receptores de serotonina participam de processos depressivos e semelhantes à ansiedade. Apesar de vários estudos sobre receptores de serotonina, o papel exato de cada subtipo na depressão e ansiedade ainda não foi determinado e defendem a necessidade de melhor compreensão sobre a base das ações divergentes e convergentes dos agonistas contra antagonistas, sendo preciso obter conhecimento sobre as ações regionais específicas da serotonina.

HIRSCHFELD (2000) e MALHI e MANN (2018) concordam que a hipótese das monoaminas é limitada, tendo em vista questões como fornecer uma explicação incompleta para a ação dos antidepressivos, bem como sua fisiopatologia. Além disso, o modelo não esclarece por que os antidepressivos levam semanas para fazer efeito mesmo com o fato da disponibilidade das monoaminas serem rápidas.

HIRSCHFELD (2000) questiona ainda a hipótese da monoamina não explicar questões-chave sobre os antidepressivos também serem eficientes, por exemplo, no transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e bulimia, ou explicar ainda que todos os medicamentos que aumentam a transmissão serotoninérgica ou noradrenérgica não são necessariamente eficazes na depressão. Contudo, mesmo considerando essas limitações, HIRSCHFELD (2000) conclui que a hipótese das monoaminas tem sua importância nos conhecimentos sobre a depressão, assim como no desenvolvimento de outros fármacos seguros e eficazes para o tratamento da doença destacando, no entanto, que não está claro que a hipótese original é inadequada tendo em vista evidências científicas e clínicas atuais.

2.2 Hipótese de alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA ou HPA) é uma das descobertas mais consistentes em depressão mais grave com características melancólicas relacionada ao aumento

da quantidade de cortisol plasmático (MALHI e MANN, 2018). Esse eixo é acionado diante de situações de estresse, levando à produção de glicocorticoides no córtex adrenal. A prolongada exposição a níveis elevados de cortisol pode promover efeitos danosos como redução de massa muscular e prejuízos ao sistema imune (JOCA e GUIMARÃES, 2021). O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é importante na resposta ao estresse, controlando funções somáticas e cerebrais. Níveis elevados de cortisol têm sido relacionados a transtornos psicóticos e depressivos, impactando o funcionamento psicossocial e cognitivo.

RABL et al (2025) investigou a relação entre o eixo HPA, que envolve o cortisol, e as características de depressão maior, tanto psicótica quanto não psicótica. Eles analisaram a diferença nos níveis de cortisol entre os grupos de pacientes. Observaram a relação entre o volume do hipocampo e os sintomas depressivos e destacaram como as variações nos níveis de cortisol impactam os diferentes tipos de depressão. O estudo visou combinar medições da função do eixo HPA, estrutura cerebral e fenótipos clínicos para entender os mecanismos neurobiológicos da depressão. O estudo incluiu 32 pessoas saudáveis (HC), 27 com depressão não psicótica (DMNP) e 26 com depressão psicótica (DMP), com exames clínicos completos, ressonância magnética e coleta de sangue para dosagem de cortisol.

Os resultados indicaram que pacientes com DMP apresentaram níveis plasmáticos de cortisol noturno significativamente mais elevados em comparação com NPMD e HC. Houve um efeito de interação significativo entre os níveis plasmáticos de cortisol durante a noite e o grupo (NPMD, PMD e HC) no volume do hipocampo. Uma associação negativa entre os níveis plasmáticos de cortisol durante a noite e o volume do hipocampo foi encontrada em pacientes com NPMD. A ausência de relação direta entre o diagnóstico e o volume do hipocampo pode estar ligada a fatores como estresse crônico, comorbidades e tratamento. A influência reguladora negativa do hipocampo no eixo HPA pode representar um processo de aumento da neurogênese. Os resultados do estudo sinalizam a complexidade da interação entre os níveis de cortisol e as características clínicas das diferentes formas de depressão maior (RABL et al, 2025).

A pesquisa de LIN et al (2024) investigou a relação entre o volume do hipocampo/giro dentado e o metabolismo do hipotálamo em pessoas com transtorno depressivo maior, observando como esses fatores se relacionam durante um tratamento com antidepressivo. O estudo envolveu 65 participantes e utilizou tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética para analisar antes e depois do tratamento. Apesar da diminuição do volume do hipocampo ser comum em pacientes com transtorno depressivo, não foi encontrada uma associação significativa entre o volume do hipocampo/giro dentado e o metabolismo do

hipotálamo. O estudo ressaltou que a relação entre esses fatores pode ser mais complexa do que se imaginava.

2.3 Hipótese da inflamação

Segundo o artigo de BEUREL, TOUPS e NEMEROFF (2020) que explora a relação complexa entre a depressão e a inflamação no corpo humano, citocinas são pequenas proteínas que afetam as funções e interações celulares e podem ter efeitos pró-inflamatórios ou anti-inflamatórios. Existem muitas famílias de citocinas que fornecem funções especializadas. As citocinas são produzidas predominantemente por células imunes, incluindo microglia no SNC, especializada na manutenção da homeostase do SNC e responde rapidamente a danos ou infecções, além de outras células do SNC, como neurônios e astrócitos, também produzem citocinas.

Ainda segundo os autores acima citados as Citocinas como IL-6, TNF, IL-1b e IFNs são pró-inflamatórias, enquanto IL-10 é anti-inflamatória, influenciadas por fatores genéticos e exposição a patógenos. O Transtorno Depressivo Maior está associado à ativação imunológica sistêmica, incluindo anormalidades em marcadores inflamatórios, números de células imunes e títulos de anticorpos. Meta-análises mostram que citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda estão aumentadas em pacientes com TDM, com consenso sobre aumentos em IL-6, TNF e proteína Creativa (PCR).

Há grande heterogeneidade nos dados, dependendo do componente de citocina estudado, influenciada por fatores como comorbidade, medicamentos, estado de jejum e índice de massa corporal (IMC). Níveis elevados de citocinas antiinflamatórias, como TGF- β e IL-10, são frequentemente encontrados em pacientes com TDM, levantando questões sobre seu papel na depressão. O papel específico dessas citocinas em pacientes deprimidos ainda precisa ser especificado. Estudos para determinar se tratamentos não farmacológicos para depressão modulam a inflamação e a função imunológica podem fornecer novos dados importantes.

(BEUREL, TOUPS E NEMEROFF, 2020)

A exposição ao estresse pode promover o aumento de citocinas próinflamatórias, as quais afetariam o funcionamento do SNC por três possíveis vias: neural (nervo vago), celular (infiltração de monócitos/macrófagos) e humoral. Células residentes no SNC, como micróglia e até mesmo neurônios, também produziram citocinas e favoreceriam o aparecimento de quadro inflamatório local que aumentaria a atividade do eixo HPA, contribuindo para aumento

dos níveis de glutamato e diminuindo a disponibilidade de serotonina. (JOCA e GUIMARÃES, 2021,p.165)

Para MALHI E MANN (2018) a descoberta de que a interleucina 6 na infância aumenta o risco de desenvolvimento da depressão e ainda a evidência de ativação microglial e neuroinflamação encontrada em cérebros de pacientes post mortem apoiam o papel da inflamação na causa e piora da depressão. Essas percepções influenciaram o exame de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides no tratamento do TDM.

2.4 Hipótese da neuroplasticidade-hipocampo

Apesar de historicamente o TDM ser explicado a partir da perspectiva das monoaminas, segundo TARTT et al (2022) uma mudança de paradigma aponta para uma hipótese da neuroplasticidade, com foco na correção de deficiências em neurônios e sinapses. A neuroplasticidade, a capacidade do cérebro de mudar em resposta a estímulos, pode ser adaptativa ou desadaptativa, influenciando a resiliência ou resultando em transtornos psiquiátricos. A revisão desses autores avaliou como as mudanças no comportamento e nos circuitos dependentes do hipocampo podem ser atribuídas a anormalidades moleculares, estruturais e sinápticas.

Os autores explicam que o hipocampo, dividido em sub-regiões como CA1-4 e giro dentado (GD), realiza funções distintas e a perda de volume em subcampos específicos ou ao longo do eixo hipocampal pode estar implicado em diferentes aspectos dos sintomas depressivos. Estudos mostram que pacientes deprimidos não tratados apresentam menor volume hipocampal, menor número neuronal e glial, assim como menor tamanho da célula, relacionados ao tempo em estado depressivo e piores escores de depressão. A neurogênese hipocampal adulta (NHA) é um processo pelo qual novos neurônios são gerados a partir de células-tronco neurais adultas, regulado por modificações epigenéticas. Estudos em roedores adultos constataram que os neurônios recém-nascidos têm um período crítico de hiperexcitabilidade e são atraídos de preferência durante atividades do hipocampo, como a aprendizagem flexível e a separação de padrões. (TARTT et al, 2022)

Com base em JOCA e GUIMARÃES (2021) células progenitoras neurais situadas na zona subgranular do hipocampo multiplicam-se dando origem a neurônios imaturos que mudam para a camada de células granulares, onde se distinguem em neurônios adultos funcionais e em células gliais. A identificação destas células é feita por marcadores como as proteínas nestina e proteína ácida fibrilar, respectivamente. Esses neurônios expressam o Fator Neurotrófico

Derivado do Cérebro (BDNF) e seu receptor TrkB (receptor de tropomiosina quinase B). A morfologia e a densidade dendrítica, bem como a expressividade de fatores de crescimento como o BDNF são alteradas na depressão.

A diminuição de níveis de BDNF e as mudanças nas conexões sinápticas estão relacionados a déficits cognitivos e afetivos observados em pacientes com depressão. Em estudos com modelos animais de depressão, a manipulação de vias que regulam a neuroplasticidade, como os fatores neurotróficos, decorrem em alterações no comportamento, propondo que a modulação da neuroplasticidade pode ser uma chave para intervenções terapêuticas (TARTT et al, 2022)

A administração de antidepressivos, que visam aumentar a transmissão de monoaminas, ainda na tese de (TARTT et al, 2022) também demonstra efeitos benéficos sobre a plasticidade sináptica e a neurogênese no hipocampo, levando à restituição de algumas modificações neurobiológicas associadas à depressão. Na conclusão dos autores a integração de achados clínicos, genômicos e de neuroimagem podem ajudar na identificação de subtipos biológicos da depressão, possibilitando uma abordagem mais personalizada para o tratamento e sugerindo que a compreensão da neuroplasticidade é fundamental para esses progressos. Frisam que essas evidências corroboram a tese de que a alteração na neuroplasticidade, não somente as deficiências de monoaminas, desempenham um papel central na patogênese da depressão e na resposta ao tratamento.

SUN et al (2025) investigou as alterações no volume da substância cinzenta do hipocampo em pacientes com transtorno depressivo maior, tanto em casos de primeiro episódio quanto em casos recorrentes, e como isso se relaciona a perfis genéticos. Eles identificaram que pacientes com transtorno depressivo maior sem tratamento apresentam padrões distintos de atrofia no hipocampo. No referido estudo foram analisados dados de 421 pacientes e 544 controles normais em que diferentes correlatos genéticos foram identificados para as alterações no volume do hipocampo.

O grupo de primeiro episódio sem tratamento medicamentoso apresentou diminuição do Volume de Substância Cinzenta (GMV) na cauda do hipocampo, enquanto o grupo de episódio depressivo recorrente apresentou diminuição do GMV no corpo do hipocampo e aumento do GMV na cauda do hipocampo. Tais diferenças indicam padrões diferentes de atrofia em sub-regiões do hipocampo, refletindo possíveis alterações estruturais associadas a diferentes estágios e experiências de depressão.

A diminuição do GMV na cauda hipocampal de pacientes com pacientes de primeiro episódio e no corpo hipocampal de pacientes com episódios recorrentes pode estar associada a

comprometimentos das funções sensório-motoras e cognitivas. (SUN et al, 2025). Essas diferenças indicam padrões distintos de atrofia em subregiões do hipocampo, refletindo possíveis alterações estruturais associadas a diferentes estágios e experiências de depressão e que os tratamentos antidepressivos compartilham um efeito comum na modulação da neuroplasticidade, o que levanta questões e perspectivas futuras.

As principais descobertas sobre a relação entre o hipocampo e o hipotálamo, conforme o estudo, incluem, por exemplo, não ter sido encontrada uma evidência forte de uma relação linear significativa entre o volume do hipocampo/giro dentado e o metabolismo do hipotálamo, tanto antes quanto após o tratamento. A associação entre esses dois critérios é complexa e pode não ser linear; embora os participantes que apresentaram diminuição no metabolismo do hipotálamo mostrassem maior chance de aumento do volume do hipocampo/giro dentado, essa relação não foi significativa estatisticamente. Isso sugere que, apesar de haver uma interação entre esses fatores, ela não é clara; o estudo sugere que outros fatores, além da atividade do eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal), podem influenciar o tamanho do hipocampo. Fatores como inflamação e vias mediadas pela serotonina também podem exercer uma função importante.

Por fim, não houve diferença significativa na relação entre o volume do hipocampo e o metabolismo do hipotálamo ao considerar o sexo dos participantes. Os pesquisadores observam que as evidências não variaram com base no tipo de tratamento ou estado de remissão. Essas descobertas salientam a complexidade da interação entre as regiões cerebrais envolvidas na depressão e sugerem que a resposta ao tratamento antidepressivo e as alterações neurobiológicas associadas precisam de uma investigação mais aprofundada para melhor compreensão dos mecanismos implicados no TDM. (SUN et al, 2025)

3 O USO DE ANTIDEPRESSIVOS NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Na perspectiva de ELHWUEGI (2004) o tratamento da depressão está ligado a compreensão da fisiologia da doença e dos mecanismos envolvidos no alívio gerado pelos antidepressivos. A partir de meados dos anos 60, quando a depressão foi reconhecida como um fenômeno bioquímico, a teoria das monoaminas tornou-se amplamente aceita, afirmando que a doença é devida à deficiência da atividade monoaminérgica cerebral e que seu tratamento com antidepressivos aumentaria a atividade nesse aspecto. O aumento da disponibilidade das monoaminas ocorrem por diferentes mecanismos, como pelo bloqueio da recaptação de monoaminas na sinapse, a inibição do metabolismo intraneuronal da monoamina ou bloqueio dos auto ou heteroreceptores inibitórios pré-sinápticos

O artigo de ELHWUEGI (2004) explorou o papel das monoaminas, como a serotonina e noradrenalina nas doenças mentais, especialmente na depressão. Ele discute como os antidepressivos atuam aumentando a disponibilidade dessas monoaminas nas sinapses e as mudanças adaptativas que ocorrem nos receptores ao longo do tratamento. Ele apresenta as evidências de que as mudanças adaptativas dependem da disponibilidade de monoaminas centrais e que acelerar essas mudanças adaptativas terminaria em atividade antidepressiva de forma mais rápida. As monoaminas incluem a dopamina (DA), noradrenalina (NA) adrenalina (AD) e serotonina (5-HT), cada uma com sua distribuição cerebral e tipos de receptores.

Os neurotransmissores são sintetizados e liberados das terminações nervosas na fenda sináptica. Após a síntese, as monoaminas são armazenadas em vesículas no terminal nervoso, protegendo-as e controlando seu gradiente de concentração. A liberação das monoaminas na fenda sináptica ocorre por exocitose, um processo dependente de cálcio e modulado por receptores pré-sinápticos conforme figura 1. A transmissão sináptica envolve a ação da monoamina liberada em receptores pós-sinápticos ou pré-sinápticos, resultando em mudanças nas propriedades da membrana. Já a transmissão não sináptica ocorre quando o neurotransmissor é liberado do terminal axonal sem contato sináptico, ativando receptores remotos de alta afinidade. A inativação das monoaminas é realizada pela recaptação ativa no neurônio pré-sináptico ou células gliais, utilizando transportadores dependentes de Na^+/Cl^- (ELHWUEGI, 2004)

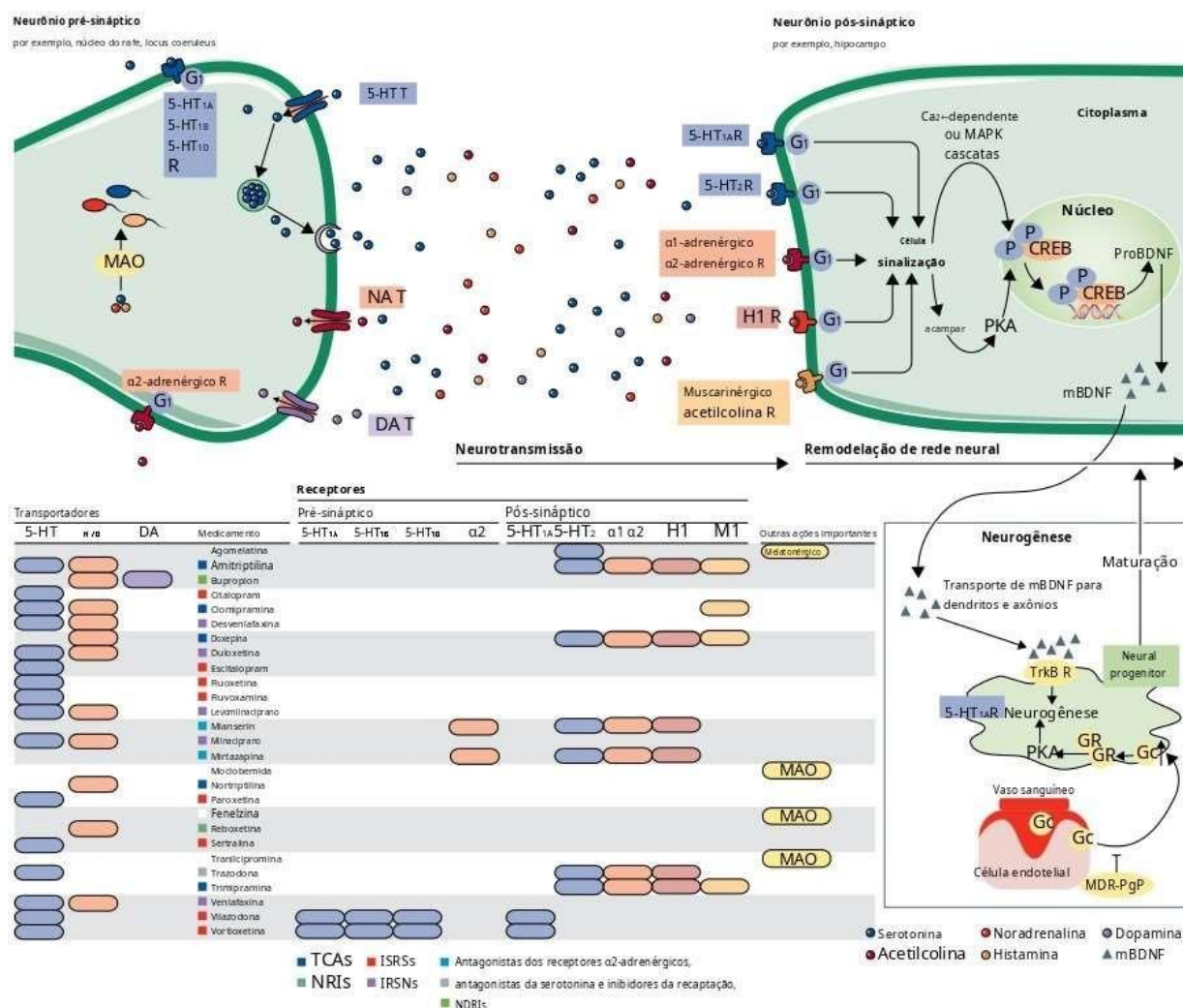


Figura 3: Farmacoterapia do transtorno depressivo maior: ações antidepressivas na sinapse

Todos os antidepressivos disponíveis atuam em receptores pré-sinápticos e pós-sinápticos e transportadores de neurotransmissores. Consequentemente, a concentração de neurotransmissores na sinapse ou no neurônio pré-sináptico é alterada. Essas alterações levam à transdução de sinal e à sinalização celular secundária no neurônio pós-sináptico, impactando, por fim, os processos de transcrição no núcleo, que levam ao desenvolvimento de novas enzimas e proteínas. Em última análise, acredita-se que os antidepressivos remodelam as redes neurais, facilitando a neurogênese. A tabela mostra as interações específicas entre receptores de várias moléculas antidepressivas e seus efeitos nos sistemas transportadores de monoaminas. Essas ações são usadas para agrupar os antidepressivos em classes, embora ocorra considerável sobreposição das ações de diferentes medicamentos e os processos subsequentes provavelmente converjam. 5-HT = serotonina. R = receptor. T = transportador. NA = noradrenalina. HI = histamina. DA = dopamina. MAO = monoamina oxidase. mBDNF = fator neurotrófico derivado do cérebro maduro. ATCs = antidepressivos tricíclicos. NDRIs = inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina. ISRSs = inibidores seletivos da recaptação de serotonina. SNRIs = inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina. Adaptado de Willner et al.,⁵⁴ com permissão da Elsevier. (extraído de MALHI e MANN, 2018, p.2306)

A classificação dos antidepressivos, tradicionalmente, de acordo com JOCA e GUIMARÃES (2021) é feita em Antidepressivos Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO's); antidepressivos tricíclicos; antidepressivos de segunda geração: Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS); Inibidores da Recaptação de Noradrenalina (ISRN) ou ambos, Inibidores da recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN) e antidepressivos de terceira geração. Mais recentemente, segundo os mesmos autores, novas classificações, voltadas mais para o mecanismo de ação, têm sido propostas.

HOEFLER et al (2023) investigou as tendências nas vendas de antidepressivos no Brasil entre 2014 e 2020, apresentando dados importantes sobre o consumo desses medicamentos,

indicando aumento significativo nas vendas de antidepressivos durante o período. As vendas totais de antidepressivos aumentaram de 13,7 DID (doses diárias definidas por 1.000 habitantes por dia) em 2014 para 33,6 DID em 2020, representando um aumento significativo com uma taxa de crescimento médio anual de 15,7%.

Essas mudanças nas participações de mercado segundo HOEFLER et al (2023) refletem uma transição nas preferências dos médicos e pacientes em relação aos tipos de antidepressivos, com uma tendência crescente para as novas classes de medicamentos, enquanto as vendas de medicamentos mais antigos e tradicionais diminuíram. Os resultados encontrados mostram uma possível substituição no uso dos antidepressivos mais antigos (tricíclicos e inibidores da monoamina oxidase) pelos mais novos (inibidores da recaptação da serotonina e 'outros' antidepressivos).

3.1 Antidepressivos Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOs)

O ciclo dos antidepressivos nasceu com um agente anti-tuberculoso, a isoniazida, que de forma acidental foi conhecido por seus efeitos eufóricos em pacientes com tuberculose (RAMACHANDRAIH et al, 2011). Os autores esclarecem que a capacidade de aumento do humor provocado pelo medicamento, se tornou um efeito primário da depressão e inaugurou o caminho para novas gerações de antidepressivos. FONSECA (2021) refere que em estudos realizados por ZELLER et al (1952) detectaram que a iproniazida tinha propriedades inibidoras da enzima MAO, pois tornava inativa a adrenalina e noradrenalina, indicando estimulação sináptica.

FONSECA (2021) apud Loomer, Saunders e Kline (1957) apresentaram evidências de que a iproniazida era eficaz como inibidor da MAO em pacientes psiquiátricos, uma vez que 70% dos pacientes psiquiátricos deprimidos e retraídos responderam satisfatoriamente à iproniazida, um derivado da isoniazida. Decorreu, dessa forma, o primeiro grupo de medicamentos antidepressivos, mais tarde conhecidos como inibidores da MAO (IMAO) e passaram a ser frequentemente prescritos.

Os inibidores da monoamina oxidase são responsáveis por bloquear a enzima monoamina oxidase. A enzima monoamina oxidase decompõe diferentes tipos de neurotransmissores do cérebro: norepinefrina, serotonina, dopamina e tiramina. Os IMAO's inibem a degradação desses neurotransmissores, aumentando seus níveis e permitindo que continuem a influenciar as células que foram afetadas pela depressão (LABAN e SAADABADI, 2025)

LÓPES-MUÑOZ et al, 2007 citam que a iproniazida logo deu lugar a outros agentes com poder muito maior de inibir a MAO, como isocarboxazida, tranilcipromina e fenelzina. Os autores registraram que na década de 50 os IMAOS's constituíram a família de medicamentos mais amplamente utilizados como recurso terapêutico da depressão, destacando, porém, que seu declínio também tenha sido rápido.

Após um período da descoberta dos antidepressivos IMAO's, surgiram vários casos envolvendo aumento da pressão arterial, devido à inibição irreversível da MAOB especialmente, quando prescritos juntamente com simpaticomiméticos, ocorrendo o evento denominado "efeito queijo", por associação ao consumo de alguns queijos contendo a tiramina (RAMACHANDRAIH et al 2011). Um alto nível de tiramina pode causar um aumento repentino na pressão arterial, chamado de resposta pressora da tiramina. Apesar de ser raro, um alto nível de tiramina pode desencadear uma hemorragia cerebral, que pode até resultar em morte.

Entre outros efeitos colaterais dessa classe de medicamentos estão boca seca, náusea, diarreia, constipação, sonolência, insônia, tontura e/ou vertigem. Além disso, os IMAOs podem potencialmente causar interações medicamentosas, interações medicamentos-alimentos e overdoses. Apesar dos IMAOs terem sido os primeiros antidepressivos introduzidos, atualmente, eles não são a primeira escolha no tratamento da depressão devido a várias restrições alimentares, efeitos colaterais e preocupações com a segurança. Os IMAOs são somente uma opção de tratamento quando todos os outros medicamentos não obtiveram sucesso (LABAN e SAADABADI, 2025).

3.2 Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos

O artigo de FANGMANN et al (2008) em comemoração ao 50º aniversário da farmacoterapia antidepressiva, revisou o desenvolvimento e a introdução clínica dos antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos. Eles explicam que a introdução dos antidepressivos revolucionou o tratamento da depressão, com os tricíclicos sendo o "padrão ouro" até a década de 1990. A história dos antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos começou em 1883 com a síntese da primeira fenotiazina por Heinrich August Bernthsen. Em 1948, químicos da Geigy usaram o iminodibenzil para sintetizar 42 derivados, buscando sedativos, e Roland Kuhn descobriu o efeito positivo peculiar da substância G 22150, que tinha sido inicialmente descartada como hipnótico.

Em 1952, Pierre Deniker e Jean Delay descobriram os efeitos da clorpromazina em pacientes psicóticos, intensificando a busca por substâncias semelhantes. Roland Kuhn explorou os efeitos antipsicóticos da substância G 22150, mas estudos foram interrompidos devido a efeitos colaterais. Em 1956, Kuhn recebeu a preparação G 22355, que mostrou melhora em pacientes com psicose depressiva, sendo publicada em 1957. Em 1961, a amitriptilina foi introduzida, desenvolvida pela Merck, com efeito comparável à imipramina. Bernard Brodie coordenou um programa de pesquisa sobre a desipramina, um metabólito da imipramina, aprovada em 1964 (FANGMANN et al 2008).

Segundo HIRSCHFELD (2000) o desenvolvimento da imipramina, que não inibia a MAO, inicialmente gerou dúvidas sobre a hipótese da monoamina. A imipramina foi originalmente desenvolvida como um ansiolítico para uso em pacientes psicóticos agitados. Ele afirma que ela era ineficaz nesse aspecto, mas teve um efeito considerável em certos pacientes com sintomas simultâneos de depressão, acrescentando que em alguns experimentos, pareceu agir inibindo a recaptação de norepinefrina e serotonina, periférica e central.

Outros antidepressivos tricíclicos foram desenvolvidos nos anos seguintes, como nortriptilina, trimipramina e doxepina. Na década de 1960, modificações da estrutura dibenzepina da imipramina levaram a novos antidepressivos. Em 1967, Max Wilhelm e Paul Schmidt desenvolveram a maprotilina, considerada um bom antidepressivo por Roland Kuhn. Após a fusão com a Geigy, a Ciba lançou a maprotilina, que se tornou um sucesso comercial, seguida pela mianserina. Apesar da introdução de novas substâncias, FANGMANN et al (2008) afirmaram que os antidepressivos tricíclicos ainda são amplamente utilizados no século XXI. A amitriptilina permanece entre os medicamentos mais prescritos, com uso crescente em síndromes de dor. Uma meta-análise de 2001 indicou que a amitriptilina tem eficácia semelhante aos ISRS, embora com tolerabilidade ligeiramente pior.

Apesar dos dos tricíclicos (TCAs) terem sido prescritos evidentemente por muitos anos no tratamento da depressão, para HIRSCHFELD (2000 apud COOKSON ,1993) as ações não específicas dos TCAs nos locais dos receptores de neurotransmissores causam vários efeitos adversos, como sonolência, sedação, hipotensão, boca seca, constipação, visão turva, retenção urinária, arritmia e confusão. Outro ponto levantado é de que os TCAs podem ser fatais em overdose e que o desenvolvimento de novos agentes antidepressivos tem, assim sendo, como objetivo, melhorar o perfil de segurança e tolerabilidade dos TCAs.

Em geral na visão defendida por JOCA e GUIMARÃES (2021) os tricíclicos são significativamente menos potentes no bloqueio na recaptação de dopamina, com exceção da nomifensina, porém já retirada do mercado por ter sido considerada um psicoestimulante.

Destacam a existência de um quadro hipomaniaco como efeito adverso, além de relacionarem que essa classe de medicamentos tenha efeito terapêutico baixo. A elevada concentração dessas drogas pode levar ao bloqueio dos canais de sódio, influenciando na condução nervosa e consequentemente levar a alterações cardíacas, depressão respiratória, agitação, delírio, convulsões, coma e até a morte.

Os efeitos semelhantes dos inibidores da MAO e dos tricíclicos levaram à suposição em 1960, na visão de (RAMACHANDRAI et al 2011) que mesmo havendo diferentes mecanismos, a ação final deles era comum, portanto, maior disponibilidade de serotonina livre e catecolaminas no cérebro. Além disso, destaque para o fato de que a eficácia desses medicamentos em outras doenças, como transtornos da ansiedade, enxaqueca, dor e urticária crônicas e síndrome do intestino irritável. Tais descobertas influenciaram o desenvolvimento de novos medicamentos em que as moléculas são direcionadas para atuar em um local específico, receptores de enzimas ou bombas de recaptção e dessa forma evitar os efeitos colaterais indesejados, surgindo o primeiro composto antidepressivo Inibidor Seletivo de Recaptção de Serotonina (ISRS).

Na investigação realizada por HOEFLER et al (2023) sobre as tendências nas vendas de antidepressivos no Brasil entre 2014 e 2020 observou-se uma diminuição nas vendas de antidepressivos tricíclicos, que mantiveram uma participação de mercado muito baixa, bem como das monoaminas oxidase, evidenciando uma transição para novas classes de medicamentos.

3.3 Antidepressivos de segunda geração:

3.3.1 Inibidor Seletivo de Recaptção de Serotonina (ISRS)

Para HARTEN (1993) uma característica comum a todos os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) é que se acredita que eles atuem como medicamentos antidepressivos devido à sua capacidade de bloquear reversivelmente a recaptção de serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) na fenda sináptica. De uma perspectiva química, no entanto, eles mostram diferenças distintas. Consequentemente, o comportamento farmacocinético dos medicamentos pode ser muito diferente, e essas diferenças farmacocinéticas podem ter uma grande influência em seus perfis clínicos de ação. Todos os ISRS têm uma grande afinidade pelo transportador de recaptção de 5-HT na fenda sináptica no sistema nervoso central, com muito menos afinidade pelo transportador de recaptção de noradrenalina (norepinefrina) e pelos receptores alfa e beta-adrenérgicos, dopaminérgicos, histamínicos, 5-HT e muscarínicos.

Os ISRS (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram) têm eficácia antidepressiva semelhante, bem como semelhança em relação aos efeitos colaterais. Eles diferem, no entanto, em suas propriedades farmacocinéticas. As concentrações sanguíneas terapeuticamente eficazes não estão claras até o momento, embora haja evidências de concentrações mínimas efetivas e de limite superior que não devem ser excedidas. A paroxetina e, em menor grau, a fluoxetina e a norfluoxetina são inibidores potentes do CYP2D6 e a fluvoxamina do CYP1A2 e CYP2C19. Isso pode dar origem a interações medicamentosas que podem não ter efeito, levar à intoxicação ou melhorar a resposta terapêutica.

Essas diferentes propriedades farmacocinéticas dos cinco ISRS's, especialmente seu potencial de interação medicamentosa, devem ser consideradas ao selecionar um ISRS distinto para tratamento de depressão ou outros distúrbios com uma disfunção sugerida do sistema serotoninérgico no cérebro (HIEMKE e HARTTER, 2000). Os ISRS agem em neurônios serotoninérgicos, causando consequentemente efeitos colaterais relacionados à serotonina, tais como: disfunção sexual, náusea, incoordenação, tremores, dificuldade em permanecer sentado.

Na perspectiva de ZMUDZKA et al (2018) é que apesar dos ISRS terem iniciado a nova era dos antidepressivos, ainda cerca de um terço dos pacientes não respondem à farmacoterapia, trazendo como uma das alternativas levantadas por pesquisadores, a combinação do bloqueio do transportador de serotonina, ou seja, um mecanismo de ação bem conhecido dos ISRS's com atividade agonista/antagonista em vários receptores de serotonina. Exemplificam que uma boa alternativa entre os medicamentos possa ser a vortioxetina, uma vez que é um antagonista dos receptores 5-HT₃, 5-HT₇ e 5-HT_{1D}, agonista parcial do receptor 5HT_{1B}, agonista do receptor 5-HT_{1A} e inibidor do transportador de serotonina. Nos dados analisados por HOEFLER et al (2023) sobre as tendências nas vendas de antidepressivos no Brasil entre 2014 e 2020 esse grupo de antidepressivos foi o mais vendido durante o período, aumentando de 9,8 dose diária definida em 2014 para 20,8 dose diária definida em 2020. Eles representaram 62% do mercado em 2020.

3.3.2 Inibidor Seletivo de Recaptação de Noradrenalina (ISRN)

Na visão levantada por STAHL (2013) embora alguns antidepressivos tricíclicos (p. ex., desipramina, maprotilina) bloqueiem a recaptação de noradrenalina mais potentemente do que a recaptação de serotonina, mesmo esses agentes não são realmente seletivos, pois ainda bloqueiam muitos outros receptores, como os receptores α ₁ adrenérgicos, histamínicos H₁ e colinérgicos muscarínicos, como fazem todos os tricíclicos.

De acordo com FONSECA, (2021) a reboxetina foi o primeiro inibidor da recaptação de noradrenalina (NSRI), efetivamente seletivo a ser comercializado na Europa e em diversos países. A partir da administração do ISRN, o que tudo indica, acontece um aumento do neurotransmissor de NA na fenda sináptica por ação ao bloqueio do transportador de NA no neurônio pré-sináptico. O ISRN é um excelente complemento farmacológico dos antidepressivos, pois proporciona inibição seletiva e superior da recaptação de NA, mas sem as propriedades indesejáveis dos ADTs. Os autores defendem que na prática clínica, é difícil definir se uma pessoa responderá melhor, se o agente serotoninérgico ou noradrenérgico ou ambos. Relacionam que pacientes com síndrome de deficiência noradrenérgica podem, em teoria, responder melhor aos agentes noradrenérgicos que geralmente, estão relacionados à fadiga, apatia e distúrbios cognitivos evidentes, principalmente aqueles com dificuldade de concentração, problemas em manter o foco e a atenção, lentificação no processamento de informações e deficiência da memória operacional (FONSECA 2021 apud STAHL, 2003, p. 101)

3.3.3 Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN)

O aumento do conhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos da depressão levou a descoberta de outros medicamentos que impactam simultaneamente na recaptação de serotonina e norepinefrina, ou seja, caracterizam-se por uma ação mista sobre as duas principais monoaminas, sendo identificados então como Inibidores da seletivos da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN), como mais comuns a venlafaxina, duloxetina, bem como mianserina, trazodona, bupropiona, nefazodona, milnaciprano e mirtazapina.

Em LAMBERT e BOURIN (2002) os IRSN's são caracterizados por uma inibição pré-sináptica mista da recaptação de 5-HT e NE. Os autores exemplificam que a venlafaxina também apresenta uma inibição fraca da recaptação de dopamina (DA), diferente do que ocorre com o milnaciprano. Referem que tal ação, no entanto, é modesta em comparação com a inibição da recaptação de 5-HT e NE. Por outro lado, eles não atuam nos receptores H1 adrenérgicos, muscarínicos ou histamínicos, responsáveis por boa parte dos efeitos adversos dos ADTs. Além disso, os fármacos também não têm afinidade pelos receptores opioides e GABAérgicos e não inibem a monoamina oxidase o que resulta na limitação dos seus efeitos adversos e permitem que sejam mais bem tolerados do que os antidepressivos tricíclicos e semelhantes aos inibidores seletivos da recaptação da serotonina.

LAMBERT e BOURIN (2002) fizeram menção a estudos fazendo uma correlação entre o impacto socioeconômico da depressão e o custo com antidepressivos. Os estudos mencionados mostraram que, mesmo que os IRSN sejam mais caros, o custo total do tratamento médico de um episódio de TDM é igual ou ligeiramente inferior ao dos ISRS ou tricíclicos. Essa pequena diferença no custo total pode ser esclarecida, em parte, pela boa eficácia dos IRSN, associada a uma tolerância relativamente positiva. No que diz respeito ao fator econômico, os IRSN são, portanto, de acordo com os autores mencionados, uma classe de antidepressivos que apresenta uma relação custo-eficácia muito boa.

A revisão sistemática e meta-análise realizada por PAPAKOSTAS et al (2007) buscou comparar a eficácia de antidepressivos serotoninérgicos-noradrenérgicos (IRSN) com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) no tratamento do transtorno depressivo maior. As taxas de resposta, definidas como uma redução de 50% ou mais na gravidade da depressão, foram escolhidas como medida de resultado. A análise incluiu dados de 39 ensaios clínicos envolvendo 8.659 pacientes para venlafaxina, 8 ensaios com 2.143 pacientes para duloxetina e 6 estudos com 1.083 pacientes para milnaciprano. Para mirtazapina, foram combinados 13 ensaios envolvendo 2.653 pacientes, 15 ensaios com 1.292 pacientes para mianserina e 12 comparações de moclobemida versus ISRS envolvendo 1.207 pacientes. O conjunto de dados combinados consistiu em 93 RCTs envolvendo 101 comparações entre os ISRS e um medicamento antidepressivo serotoninérgico-noradrenérgico combinado, com um total de 17.036 pacientes.

A conclusão do estudo indicou que os IRSN têm uma vantagem modesta em comparação com os ISRS. A meta-análise sugere uma diferença nas taxas de resposta ao comparar novos medicamentos antidepressivos serotoninérgicosnoradrenérgicos com ISRSs para o tratamento da depressão. A probabilidade de melhora significativa dos sintomas foi maior para pacientes tratados com um medicamento antidepressivo que afeta os mecanismos serotoninérgicos e noradrenérgicos. Ressalta-se que a diferença a favor dos agentes serotoninérgicosnoradrenérgicos foi pequena (4,3%) e de significância clínica incerta, com um Número Necessário para Tratar (NNT) de 24 pacientes para obter uma resposta adicional.

Nos dados analisados por HOEFLER et al (2023) sobre as tendências nas vendas de antidepressivos no Brasil entre 2014 e 2020 este grupo, que inclui inibidores da recaptção de serotonina-norepinefrina, apresentou um aumento na participação de mercado, subindo de 21,9% em 2014 para 33,3% em 2020. A desvenlafaxina, em particular, teve um crescimento notável, passando de 2,9% para 14,3%.

3.3.4 Novos agentes: antidepressivos moduladores de 5ht

Na visão defendida por SLIFIRSKI et al (2021) o desenvolvimento de novos antidepressivos pode se beneficiar da interação com vários receptores de serotonina. Em um artigo, esses autores analisam o papel dos receptores de serotonina na busca por novos antidepressivos, focando como a modulação da transmissão serotoninérgica pode ajudar no tratamento da depressão. Segundo eles uma parte significativa dos estudos recentes evidenciam que a disfunção serotoninérgica, principalmente relacionada à 5-HT pós-sináptica 1A receptor, exerce um papel importante no mecanismo fisiopatológico do Transtorno Depressivo Maior. Associam que os ensaios clínicos mostram que a combinação de ISRS com agonismo parcial e antagonismo do 5-HT1A receptor pode resultar em uma melhora na velocidade e eficácia do efeito antidepressivo exemplificando para confirmação dessa tese, os medicamentos recentemente introduzidos na farmacoterapia da depressão, a vilazodona e a vortioxetina, que possuem uma ação multimodal, visando diferentes receptores de serotonina.

Os autores alegam que esses tipos de antidepressivo podem integrar a modulação de outros neurotransmissores e sistemas, não só a serotonina, como também dopamina e norepinefrina, promovendo uma abordagem mais holística para o tratamento da depressão. Ainda na perspectiva de SLIFIRSKI et al (2021) as principais interações dos receptores de serotonina (5-HT) que podem ajudar no tratamento da depressão incluem: Receptores 5-HT1A, Receptores 5-HT2A, Receptores 5-HT2B e 5-HT4, Inibidores da Recaptação da Serotonina. Essas interações sugerem que uma abordagem multimodal, visando diferentes receptores de serotonina, pode levar ao desenvolvimento de antidepressivos mais eficazes e com menos efeitos colaterais. Tal estratégia poderia oferecer uma melhor resposta terapêutica para os pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos atuais (SLIFIRSKI et al, 2021). “Parece que a combinação de múltiplos modos de ação monoaminérgica potencializa a eficácia em alguns pacientes com depressão” (STAHL, 2013, p.514)

Um estudo prospectivo de coorte realizado por NAWAZ et al, (2024) avaliou a eficácia, a melhoria na qualidade de vida (QV) e os perfis de efeitos adversos de ISRSs, IRSNs e novos agentes em pacientes com depressão. Novos agentes representam uma mudança favorável no tratamento farmacológico da depressão, visando mecanismos que vão além das vias monoaminérgicas tradicionais. A escetamina, um derivado da cetamina, é um exemplo relevante aprovado para depressão resistente ao tratamento, bem como outros agentes inovadores, são a vilazodona e a vortioxetina, que combinam a inibição da recaptação da serotonina com a modulação direcionada do receptor, melhorando o humor e os sintomas cognitivos. Os participantes foram aleatoriamente atribuídos para um de três grupos,

correspondendo à classe de antidepressivo a ser administrado: grupo ISRS (por exemplo, sertralina, fluoxetina), grupo IRSN (por exemplo, venlafaxina, duloxetina) e um grupo recebendo novos agentes (por exemplo, escetamina, vortioxetina, vilazodona)

Todos os grupos apresentaram declínios notáveis nas pontuações da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D), e o grupo com os novos agentes apresentou a maior redução média na HAM-D (17,2, $p < 0,001$). O grupo dos novos agentes também apresentou a menor incidência de efeitos colaterais, o que elevou a taxa de adesão (91%). Um estudo de coorte prospectivo foi realizado em unidades psiquiátricas de internação e ambulatorial por 06 meses, envolvendo 300 participantes com diagnóstico de depressão. Os participantes foram designados para grupos de tratamento usando estratificação aleatória, garantindo representação equilibrada e comparabilidade entre os grupos. Os dados foram coletados na visita inicial, abrangendo informações demográficas, gravidade da depressão (HAM-D), histórico médico e psiquiátrico e exames laboratoriais preliminares.

Os resultados do estudo indicaram que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em termos de idade, distribuição de gênero, pontuações basais da HAM-D ou pontuações basais da qualidade de vida indicando comparabilidade no início do estudo. O grupo de novos agentes consistentemente mostrou as maiores reduções, com uma pontuação HAM-D média de 7,4 (DP = 3,2) em 12 meses. A adesão ao tratamento variou significativamente entre os grupos, com o grupo dos novos agentes mantendo as maiores taxas de adesão ao longo do tempo.

Os novos agentes antidepressivos demonstram uma vantagem significativa sobre os ISRS e os IRSN em termos de alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida. Em termos de tolerabilidade, os novos agentes estavam correlacionados a menos efeitos adversos rápidos e graves, contribuindo possivelmente para uma melhor adesão neste grupo. Os novos agentes também parecem benéficos para pacientes com comorbidades, como transtornos de ansiedade ou dor crônica, nos quais proporcionam maior alívio dos sintomas em comparação aos ISRS e IRSN.

A conclusão a que chegaram destacou os potenciais benefícios de novos agentes antidepressivos em comparação com ISRSs e IRSNs no tratamento do transtorno depressivo maior. Pacientes tratados com novos agentes demonstraram maiores reduções na gravidade da depressão (escores HAM-D), melhor qualidade de vida e menos efeitos adversos, o que contribuiu para maiores taxas de adesão. Os autores consideraram que os estudos futuros devem utilizar delineamentos multicêntricos, períodos de acompanhamento mais longos e populações maiores e mais variados para confirmar esses resultados.

4 A VORTIOXETINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

A vortioxetina de acordo com artigo de revisão feito por GONDA et al (2019) que analisou a descoberta pré-clínica e clínica do medicamento, é um antidepressivo aprovado pela Associação Americana de Psiquiatria em 2013 para o transtorno depressivo maior em adultos. Entre as características do fármaco WANG e al (2024) esclarecem ser um antidepressivo multimodal que atua inibindo o transportador de serotonina (SERT) e interagindo com vários subtipos de receptores de serotonina (5HT; 5-HT1A, 5-HT7, etc) ou seja, o medicamento atua na modulação direta da atividade do receptor e inibição do transportador de serotonina.

4.1- Mecanismo de ação e farmacodinâmica da vortioxetina

No contexto atual os medicamentos antidepressivos de primeira linha incluem principalmente inibidores da recaptação da serotonina e inibidores seletivos da recaptação da 5-HT-norepinefrina conforme especifica GAO, FAN e, ZHANG, 2023. Entretanto, afirmam que o mecanismo de ação da vortioxetina é diferente de outros medicamentos, pois geralmente atua de forma mista por meio da modulação da atividade do receptor e da inibição da recaptação de neurotransmissores. Figura 4. A vortioxetina desempenha sua atividade farmacológica na via receptor 5hidroxitriptamina tipo 3 (5-HT3), receptor 5-HT7 e antagonismo do receptor 5hidroxitriptamina (serotonina) 1D (5-HT1D), agonismo parcial do receptor 5-HT1B, agonismo do receptor 5-HT1A e inibição do transportador 5-HT (GAO, FAN e, ZHANG, 2023).

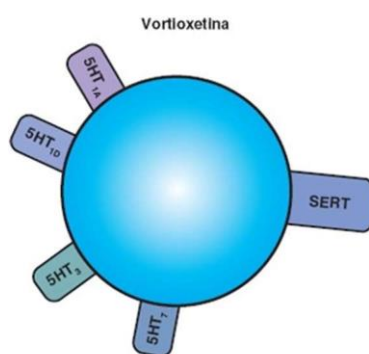


Figura 4 Vortioxetina. A vortioxetina é um antidepressivo em fase de desenvolvimento. Trata-se de um inibidor da recaptação de serotonina que também exerce ações em vários receptores de serotonina, como o 5HT1A (agonista parcial), o 5HT1B/D (agonista parcial), o 5HT3 (antagonista) e o 5HT7 (antagonista). (Adaptado de STAH, 2014)

Encontramos em SANCHEZ et al (2014) que estudos de eletroencefalograma quantitativo (qEEG) em ratos mostram que a vortioxetina tem um perfil farmacodinâmico diferente dos ISRSs e IRSNs, aumentando a excitação e ativando redes corticais envolvidas na função cognitiva. A vortioxetina possui uma biodisponibilidade de 75% em humanos, com um

T_{max} de 7–8 h e uma meia-vida de eliminação de 57 h após administração oral. Estudos de tomografia por emissão de pósitrons (PET) mostraram ocupação de SERT nos núcleos do rafe do mesencéfalo, com valores de concentração efetiva variando de 4,2 a 6,5 ng/mL. Níveis consistentes de ocupação de SERT nos núcleos do rafe foram encontrados, com ≈50% a 5 mg, 65% a 10 mg e >80% com 20 mg de vortioxetina.

Para ZMUDZKA et al (2018) apud SANCHEZ (2015) a vortioxetina aumenta a neurotransmissão serotoninérgica, noradrenérgica, dopaminérgica, colinérgica, histaminérgica e glutamatérgica em estruturas cerebrais associadas ao transtorno depressivo maior, como o núcleo accumbens, núcleo dorsal do rafe, hipocampo interno e córtex pré-frontal medial. A vortioxetina como antidepressivo único tem propriedades pró cognitivas moderadas, possivelmente devido ao bloqueio dos receptores 5-HT₃ e 5-HT₇ e à estimulação do receptor 5-HT_{1A} (ZMUDZKA et al 2018).

4.2 Efeitos da vortioxetina

O artigo de SANCHEZ et al (2014) realizou uma revisão de dados pré-clínicos e clínicos da vortioxetina e identificou que em relação ao perfil pré-clínico estudos revelam que a vortioxetina aumenta os níveis extracelulares de norepinefrina (NE) no córtex pré-frontal medial (mPFC) e no hipocampo ventral (vHIP), sem coibir significativamente a recaptação de NE. A vortioxetina aumentou os níveis de dopamina extracelular no vHIP após uma dose aguda, e agudamente e após 3 dias no mPFC, com doses mínimas efetivas correspondendo a >90% de ocupação do SERT. No que diz respeito ao perfil in vivo em estudos de microdialise, uma dose aguda de vortioxetina aumentou os níveis extracelulares de 5-HT para mais do que o dobro dos obtidos com um ISRS no hipocampo ventral do rato. Estudos mostraram que a vortioxetina difere dos ISRS fluoxetina e escitalopram na promoção da transmissão sináptica e neuroplasticidade.

Nos estudos de curta duração os autores demonstraram que a vortioxetina (5 e 10 mg/dia) foi eficaz na análise de eficácia primária pré-definida, com uma alteração média estatisticamente significativa maior da linha de base na pontuação total da Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS). Um estudo randomizado controlado por placebo mostrou que a vortioxetina 20 mg/dia foi estatisticamente significativamente superior ao placebo na redução da pontuação total MADRS na Semana 8. A vortioxetina foi estatisticamente superior à agomelatina no desfecho primário pré-definido usando o MADRS

na Semana 8, mostrando bons resultados em pacientes que não tiveram uma resposta satisfatória à monoterapia com ISRS/IRSN (SANCHEZ et al, 2014).

A vortioxetina demonstrou êxito na prevenção de recaídas em pacientes com TDM em remissão, com taxas de recaída de 13% com vortioxetina versus 26% no grupo placebo. Estudos abertos de longo prazo apoiam a eficácia da vortioxetina no tratamento de TDM e na redução do risco de recorrência de episódios depressivos após a remissão ser alcançada. Estudos demonstraram a eficácia, tolerabilidade e segurança da vortioxetina (5 mg/dia) em pacientes idosos com TDM recorrente, com desempenho superior em testes neuropsicológicos cognitivos.

A vortioxetina foi bem tolerada em estudos clínicos de curto e longo prazo, com um baixo nível de sintomas de descontinuação provavelmente devido à sua meia-vida relativamente longa. A incidência de retiradas relacionadas a efeitos adversos foi próxima ao nível do placebo, com náuseas sendo o evento adverso com maior incidência, geralmente leve a moderada. As taxas de disfunção sexual foram baixas com vortioxetina em estudos de curto e longo prazo, muito provavelmente relacionadas às suas características agonistas do receptor 5-HT_{1A}.

SANCHEZ et al (2014) portanto, concluíram que a vortioxetina possui um mecanismo de ação multimodal que combina a modulação direta do receptor 5-HT e bloqueio do SERT. Figura 5. O perfil de alvo da vortioxetina interrompe mecanismos de feedback negativo que controlam a atividade neuronal em áreas-chave do cérebro envolvidas na depressão maior, levando a um perfil pré-clínico diferente em comparação com ISRSs e IRSNs. Estudos clínicos demonstraram eficácia convincente e dependente da dose em pacientes com TDM, com boa tolerabilidade e uma incidência comparativamente baixa de disfunção sexual e interrupção do sono.

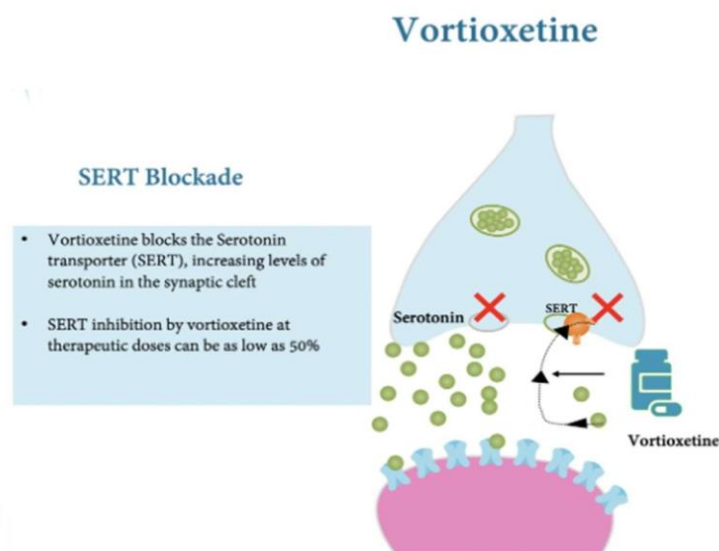


Figura 5. Bloqueio SERT na vortioxetina. A vortioxetina tem alta afinidade pelo SERT, e o bloqueio do SERT aumenta a disponibilidade de serotonina na fenda sináptica. (Adaptado de SENIL, 2017)

A vortioxetina demonstra atividade antidepressiva e ansiolítica em modelos comportamentais e estudos clínicos mostram que ela tem uma eficácia significativa em comparação com o placebo. HUANG et al (2022) analisou em um artigo de revisão o efeito da Vortioxetina no comprometimento cognitivo em pacientes com transtorno depressivo maior e concluiu que tanto as doses de 10 quanto de 20 mg de vortioxetina podem aumentar significativamente as pontuações do Teste de Substituição de Dígitos e Símbolos (DSST) e diminuir as pontuações do Questionário de Déficits Percebidos (PDQ) e as pontuações da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) em pacientes com TDM e disfunção cognitiva, mas alerta que são necessários mais estudos com períodos de acompanhamento mais longos para avaliar a função mental.

A partir da análise de HUANG verificou-se que dosagens de vortioxetina de 10 e 20 mg/dia revelaram melhorias no tratamento de sintomas depressivos e cognitivos, com ponderações de que o potencial viés e confusão dos estudos incluídos nesta meta-análise, ensaios clínicos randomizados bem conduzidos e em larga escala são necessários para verificar essas descobertas. Portanto, 10 mg/dia de vortioxetina pode beneficiar pacientes com depressão que também apresentam disfunção cognitiva. “Um estudo longitudinal para uso de vortioxetina em um cenário do mundo real ainda é necessário para esclarecer se a melhora cognitiva pode reduzir os riscos de demência em pacientes com TDM” (HUANG, p.9)

O artigo de revisão de WANG et al (2024) analisou a relação dose-resposta da vortioxetina no transtorno depressivo maior concluindo que embora a vortioxetina tenha demonstrado consistentemente ter efeitos positivos em vários domínios, a evidência sobre desempenho cognitivo e sintomas de depressão é notavelmente robusta em comparação ao placebo, apesar da qualidade relativamente baixa da evidência em geral. Além disso, foi identificado que a relação dose-resposta foi observada em todas as categorias dentro da faixa de tratamento de 5-20 mg/d e uma dosagem de vortioxetina de 20 mg/d é recomendada para pacientes adultos com TDM para atingir a recuperação funcional completa.

CHRISTENSEN et al (2018) realizaram uma meta-análise de cinco estudos multinacionais para avaliar a eficácia da vortioxetina nos sintomas físicos do transtorno depressivo maior e concluíram que a vortioxetina melhorou significativamente a maioria dos sintomas físicos da depressão, bem como no subconjunto de pacientes com TDM com altos níveis de ansiedade basal, melhorias nos sintomas físicos também foram encontradas.

A presença de sintomas físicos em pacientes com TDM é um preditor importante de uma evolução mais crônica da doença, com menor probabilidade de resposta ao tratamento e remissão dos sintomas depressivos (CHRISTENSEN et al, 2018 apud GERRITS et al, 2012 e

JARACZ et al, 2016). Os referidos autores afirmam que tais descobertas são importantes no tratamento de pacientes com TDM para os objetivos terapêuticos de fornecerem amplo alívio dos sintomas e atingir a recuperação funcional completa, destacando que os achados estão relacionados para a dosagem de 5 e 10 mg de vortioxetina.

Tendo em vista ser muito comum comorbidades no TDM, incluindo por exemplo, a dor, em um estudo farmacoepidemiológico multicêntrico, prospectivo, aberto e não intervencionista com duração de 3 meses, envolvendo 64 pacientes com TDM e dor crônica realizado por IBANEZ et al (2024), foi analisada a eficácia da vortioxetina em pacientes com transtorno depressivo maior e dor crônica. Os participantes da pesquisa frequentavam unidades de tratamento da dor em caráter ambulatorial, sendo que a resposta a medicação de longa data para depressão era ineficiente ou havia inúmeros efeitos adversos dos antidepressivos.

Os resultados do estudo indicaram que o tratamento com vortioxetina e analgésicos em pacientes com TDM e dor crônica pode melhorar tanto os sintomas depressivos quanto a dor, com bom perfil de eficácia e segurança, além da satisfação do paciente. Além disso também demonstra que o medicamento pode ser uma opção de tratamento promissora na intervenção da dor crônica não somente para a depressão. Na visão dos autores este estudo abre caminhos para novos ensaios clínicos mais longos, nos quais a eficácia da vortioxetina no alívio da dor pode ser comparada com a de antidepressivos já indicados para pacientes com TDM e dor crônica.

Uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados de GAO, FAN e ZHANG (2023) analisou a eficácia e segurança da vortioxetina no tratamento de pacientes adultos com transtorno depressivo maior. O referido estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança de diferentes doses de vortioxetina no tratamento de pacientes adultos com TDM por meio da avaliação de mais indicadores de eficácia e segurança. No presente estudo, 11 ensaios clínicos, duplocegos, paralelos e randomizados controlados foram incluídos, com um total de 4.908 pacientes adultos com TDM. Mais especificamente, 1.158 pacientes foram adicionados no grupo de vortioxetina de 5 mg, 736 no grupo de 10 mg, 298 no grupo de 15 mg, 864 no grupo de 20 mg e 1.852 no grupo placebo.

De forma geral, os resultados sugeriram que a administração de vortioxetina em doses de 5-20 mg foi significativamente eficaz e segura se comparado ao placebo no tratamento da depressão maior, mas 5 mg de vortioxetina não apresentaram diferença nas pontuações totais da Escala de Avaliação de Hamilton de 24 Itens para Depressão, Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg, Escala de Incapacidade de Sheehan e Escala de Impressão Clínica Global e na taxa de resposta de Escala de Avaliação de Hamilton de 24 Itens para depressão (GAO, FAN e ZHANG, 2023).

A revisão sistemática e meta análise de ZHANG et al (2022) comparou a eficácia da vortioxetina no tratamento do Transtorno Depressivo Maior em adultos, abordando aspectos como aceitabilidade e tolerabilidade, sendo revisados 20 estudos, totalizando 8.547 participantes. A meta-análise focou na eficácia, aceitabilidade, tolerabilidade e função cognitiva da vortioxetina como monoterapia entre pacientes adultos com TDM, encontrando vantagens significativas em comparação com o placebo. Na visão dos autores, os danos na função cognitiva é reconhecido como um déficit central em pacientes com TDM, e a vortioxetina mostrou um efeito estatisticamente significativo nas funções cognitivas em comparação com o placebo.

A vortioxetina pode apresentar vantagens sobre os IRSN em termos de perfil de tolerabilidade, o que foi confirmado pelos resultados relatados em outros estudos comparativos. Os resultados indicaram que a vortioxetina para o tratamento de TDM em adultos apresenta vantagens significativas em relação ao placebo em termos de eficácia, tolerabilidade e função cognitiva. Já em comparação com IRSNs e ISRSs em termos de eficácia, não houve diferença estatisticamente significativa para a vortioxetina, que pode ser igualmente eficaz.

Estudos adicionais, incluindo comparações diretas entre IRSN e ISRS, são necessários para complementar e verificar a eficácia e definir o papel da vortioxetina no tratamento da depressão. Esses resultados sugerem que, embora a vortioxetina se mostre semelhante em eficácia a outras medicações como ISRSs e IRSNs, ela pode na perspectiva de ZHANG et al (2022) oferecer vantagens em termos de tolerabilidade e função cognitiva. Isso a posiciona como uma opção válida no arsenal terapêutico para o tratamento do TDM, especialmente em pacientes que considerem o fator cognitivo importante no tratamento da depressão.

4.3 Efeitos adversos da vortioxetina

Segundo CHRISTENSEN et al apud Jacobsen et al e Kennedy, 2016 a disfunção sexual é um sintoma físico comum de depressão, bem como um efeito colateral comum de muitos antidepressivos. No programa de desenvolvimento clínico da vortioxetina, a disfunção sexual decorrente do tratamento foi registrada prospectivamente pela Escala de Disfunção Sexual do Arizona e comparada com placebo. A vortioxetina 5–20 mg foi associada a um aumento de aproximadamente 5% na incidência de disfunção sexual, um nível relativamente baixo em comparação com outros antidepressivos.

Em um recente estudo randomizado e duplo-cego no qual pacientes com TDM bem tratados que apresentavam disfunção sexual relacionada ao inibidor seletivo de recaptação de

serotonina (ISRS) foram substituídos para vortioxetina ou escitalopram. Melhorias clínicas significativas no funcionamento sexual foram apuradas para vortioxetina versus escitalopram, confirmando assim seu valor clínico para esse sintoma em especial, porém importante, de depressão (JACOBENSEN, et al, 2015). Outros registros de efeitos adversos mais comuns foram náusea, hiperidrose, insônia e vômito, cuja incidência aumentou com doses mais altas de vortioxetina (GAO, FAN e, ZHANG)

A meta-análise dos 11 artigos em GAO et al (2023) incluiu 16 reações adversas, incluindo náusea, dor de cabeça, nasofaringite, tontura, diarreia, constipação, boca seca, insônia, eventos adversos de baixo impacto que levaram à descontinuação. Efeitos colaterais graves incluíram fadiga, hiperidrose, diminuição do apetite, sonolência, vômitos e infecção do trato respiratório superior, com uma taxa total de reações adversas ao medicamento de 5%.

No que se refere em termos de avaliação de segurança, foi realizada uma meta análise independente mesclada sobre 16 reações adversas, nomeadamente náuseas, cefaleias, nasofaringite, tonturas, diarreia, obstipação, boca seca, insônia. Efeitos adversos que levaram à descontinuação: fadiga, hiperidrose, diminuição do apetite, sonolência, vômitos e infecção do trato respiratório superior. A taxa de incidência total de efeitos adversos nos 11 estudos incluídos foi > 5% (30-40). Os resultados revelaram que náusea, hiperidrose, insônia e vômito foram mais comuns em todos os grupos de vortioxetina do ensaio (5, 10, 15 e 20 mg) em comparação com placebo.

Em relação à associação entre efeitos adversos e dosagem de vortioxetina, nenhuma associação linear absoluta foi encontrada neste sistema de avaliação. GAO, FAN e ZHANG, no entanto, ressaltam que este resultado pode ser muito afetado pelo viés e pela integridade dos dados. Concluem sobre a necessidade de haver mais estudos clínicos de alta qualidade necessários para verificar os resultados aqui apresentados.

MONTEJO et al (2024) analisou em um artigo a mudança para vortioxetina em pacientes que enfrentam disfunção sexual relacionada ao uso de antidepressivos que não foram bem tolerados. Ele destacou que a disfunção sexual é um efeito colateral comum e persistente, que pode fazer com que muitos pacientes interrompam o tratamento.

Para MONTEJO et al (2024) a vortioxetina tem se mostrado uma alternativa promissora em comparação com outros antidepressivos, especialmente os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), no que diz respeito à função sexual dos pacientes. Eles afirmaram que estudos indicam que a vortioxetina pode ter um impacto neutro ou até benéfico na função sexual, diferente de muitos ISRSs, que frequentemente causam disfunção sexual, como diminuição da libido, dificuldade de excitação e anorgasmia. Indicaram que a troca para

vortioxetina demonstrou ser uma estratégia eficaz para melhorar a disfunção sexual induzida por antidepressivos. Um estudo observacional mostrou que a maioria dos pacientes que mudaram para vortioxetina apresentaram melhorias significativas em vários aspectos da função sexual, incluindo diminuição da libido e dificuldades de excitação.

Relacionaram que em comparação com escitalopram, a vortioxetina foi associada a uma menor taxa de disfunção sexual. Um estudo específico encontrou que a vortioxetina causou menos problemas de disfunção sexual em mulheres, especialmente aquelas em transição pós-menopausa, do que a paroxetina, outro ISRS. Segundo o artigo a abordagem da mudança para vortioxetina demonstrou ser bem tolerada, com baixa taxa de eventos adversos relacionados à disfunção sexual, o que pode levar a uma maior adesão ao tratamento e uma menor taxa de descontinuação.

Esses achados sugerem que a vortioxetina ajuda a minimizar a disfunção sexual em pacientes tratados para depressão, mas também pode reverter alguns dos efeitos negativos associados a outros antidepressivos, fazendo dela uma opção válida no tratamento.

5 CONCLUSÃO

O tratamento do transtorno depressivo maior tem evoluído ao longo dos anos, tendo em vista o avanço nas opções farmacológicas. Além disso, com o progresso das neurociências a explicação das causas, mecanismos neuroquímicos envolvidos na gênese da doença podem ser mais bem explicados, permitindo maior compreensão dos processos que a envolvem. A explicação mais tradicional e amplamente difundida baseada nas monoaminas na compreensão da depressão parece limitada ou insuficiente, mas ao mesmo tempo, continua tendo seu papel, talvez não como uma resposta única, em que uma causa não anula a outra, mas talvez, se entrelacem.

A depressão é uma doença que vem crescendo no Brasil e no mundo e os avanços no tratamento são dada vez mais necessários. Contudo, por se tratar de um transtorno que apresenta múltiplas variações, seja em relação aos sintomas, perfil de pacientes, comorbidades envolvidas e fatores causadores, implica em questões complexas para que a doença seja mais bem compreendida e explicada. Compreender melhor a doença impacta na melhor formulação de novos medicamentos e vice-versa, ou seja, os processos se sobrepõem, em que a ação dos medicamentos também ajuda a explicar a doença. Apesar dos antidepressivos terem evoluído e ainda serem amplamente utilizados, as novas terapias em desenvolvimento trazem uma projeção de maior eficácia, uma resposta mais rápida e uma redução nos efeitos colaterais, representando um avanço em relação aos métodos tradicionais de tratamento da depressão.

Dentre os medicamentos mais novos, a vortioxetina tornou-se uma opção, com características de ação multimodal e que parece indicar uma escolha, seja para casos que não responderam a outros fármacos, seja como primeira opção no tratamento. Indica ter potencialmente, menos efeitos colaterais se comparado a outros medicamentos, especialmente efeitos adversos sexuais e no sono. No entanto, ainda é equivocado dizer que o fármaco é mais efetivo, se comparado a outras classes, sendo necessário considerar a carência de pesquisas, especificamente estudos clínicos com humanos para melhor compreensão dos seus efeitos no tratamento da doença.

REFERÊNCIAS

- ABREU, J. H. P. R. (2020). Ativação Comportamental na Depressão. Barueri (SP): Manole.
- AMACHANDRAIH CT, Subramanyam N, Bar KJ, Baker G, Yeragani VK. Antidepressants: From MAOIs to SSRIs and more. *Indian J Psychiatry* 2011;53:180-2.
- APA. Associação Psiquiátrica Americana. (2022). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (5ª ed., texto rev.)
- BEUREL, Eléonore; TOUPS, Marisa; NEMEROFF, Charles B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble, *Neuron*, Volume 107, Issue 2, 2020, Pages 234-256, ISSN 08966273, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627320304311>)
- BRAGA, Gazzola, A. C.; PEREIRA C. B.; M. L.; PEREIRA CORREIA BEDESCHI, M. C.; MARCONNY PINHEIRO, W.; SANTANA ASTORRI, Y. Epidemiologia das internações por Transtorno de Humor entre 2021 a 2023. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S. l.], v. 6, n. 8, p. 2283–2294, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n8p22832294. Disponível em <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p2283-2294>. Acesso em 06 de janeiro de 2025.
- BRASIL, Ministério da saúde. Depressão. Disponível em [https://www.gov.br/saude/ptbr/assuntos/saude-de-az/d/depressao#:~:text=De%20acordo%20com%20a%20OMS,vida%20\(11%2C9%25\)](https://www.gov.br/saude/ptbr/assuntos/saude-de-az/d/depressao#:~:text=De%20acordo%20com%20a%20OMS,vida%20(11%2C9%25)) acesso em 19 de outubro de 2024.
- CHRISTENSEN, MC, FLOREA I, LINDSTEIN, A, Baldwin DS. Efficacy of vortioxetine on the physical symptoms of major depressive disorder. *J Psychopharmacol*. 2018 Oct;32(10):1086-1097. doi: 10.1177/0269881118788826. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30047820; PMCID: PMC6380624.
- ELHWUEGI, AS. Central monoamines and their role in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 May;28(3):435-51. doi: 10.1016/j.pnpbp.2003.11.018. PMID: 15093950.
- FANGMANN, Peter; ASSION, Hans-Jörg; JUCKEL, Georg; GONZÁLEZ, Cecilio Álamo; LÓPEZ-MUÑOZ, Francisco. Half a Century of Antidepressant Drugs On the Clinical Introduction of Monoamine Oxidase Inhibitors, Tricyclics, and Tetracyclics. Part II: Tricyclics and Tetracyclics. *Journal of Clinical Psychopharmacology* Volume 28, Number 1, February 2008 | DOI: 10.1097/jcp.0b013e3181627b60
- FONSECA, A. M. Introdução à psicofarmacologia e noções de tratamento farmacológico. 1. ed. Guarujá: Editora Científica Digital, 2021. v. 1 ed. 138 p.
- GAO S, Xie X, FAN L, ZHANG D. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004) in the treatment of adult patients with major depressive disorder: A systematic review and a

meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2023 Sep 20;26(5):515. doi: 10.3892/etm.2023.12214. PMID: 37840562; PMCID: PMC10570762.

GOLAN, D.E; TASHJIAN JR, A. H; ARMSTRONG, E.J; ARMSTRONG, A,W.
Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia/editorchefe David E. Golan, co-editor Armen H. Tashjian, Jr., editores associados Ehrin J. Armstrong, revisão técnica Lenita Wannmacher; traduzido por Patricia Lydie Voeux, Maria de Fátima Azevedo. – [3. ed.] – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GONDA, X., SHARMA, S. R., & TARAZI, F. I. (2018). Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 1–9. doi:10.1080/17460441.2019.1546691

HARTEN, J.V. Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 1993 Mar;24(3):203-20. doi: 10.2165/00003088199324030-00003. PMID: 8384945.

HIEMKE, C; HARTTER, S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2000 Jan;85(1):11-28. doi: 10.1016/s01637258(99)00048-0. PMID: 10674711.

HIRSCHFELD, Robert M. A. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 6:4-6. PMID: 10775017.

HOEFLER, Rogério; TIGUMAN, Gustavo Magno Baldin; GALVÃO, Tais Freire; RIBEIRO-VAZ, Inês; SILVA, Marcus Tolentino. Trends in antidepressant sales in Brazil from 2014 to 2020: A temporal trend analysis with joinpoint regression. *Journal of Affective Disorders*, v. 323, p. 213-218, 2023.

HUMES, Eduardo de Castro. Depressão. In: HUBNER, Maria Martha Costa e OLMOS, Rodrigo Díaz. *Psiquiatria interdisciplinar*. Barueri, SP: Manole. 2016.

HUANG, IC, CHANG TS, Chen C, SUNG JY. Effect of Vortioxetine on Cognitive Impairment in Patients With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022 Dec 12;25(12):969-978. doi: 10.1093/ijnp/pyac054. PMID: 35981958; PMCID: PMC9743961.

IBANEZ, Folch, J., Vargas Domingo, M., Coma Alemany, J. et al. Effectiveness of Vortioxetine in Patients with Major Depressive Disorder Associated with Chronic Pain: An Observational Study in a Spanish Population. *Pain Ther* 13, 621–635 (2024). <https://doi.org/10.1007/s40122-024-00597-3>

JACOBSEN, PL, HARPER L, CHRONES, L, Chan S, MAHABLESHWARKAR, AR. Safety and tolerability of vortioxetine (15 and 20 mg) in patients with major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015 Sep;30(5):255-64. doi: 10.1097/YIC.000000000000081. PMID: 26020712; PMCID: PMC4525811.

JOCA, Samia, GUIMARÃES, FS. Medicamentos utilizados no tratamento dos transtornos afetivos In: GRAEFF, Frederico; GUIMARÃES, Francisco. Fundamentos de psicofarmacologia. 3. ed. Atheneu: Rio de Janeiro, 2021.

KRONMULLER, KT, Schröder J, Köhler S, Götz B, Victor D, Unger J, Giesel F, Magnotta V, Mundt C, Essig M, Pantel J. Hippocampal volume in first episode and recurrent depression. *Psychiatry Res.* 2009 Oct 30;174(1):62-6. doi: 10.1016/j.psychres.2008.08.001. Epub 2009 Oct 1. PMID: 19800203.

LABAN, Sub T, SAADABADI, A. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI). 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 30969670.

LAMBERT, O., & BOURIN, M. (2002). SNRIs: mechanism of action and clinical features. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2(6), 849–858. doi:10.1586/14737175.2.6.849

LÓPEZ-MUÑOZ, F; ALAMO, C; JUCKEL, G, ASSION, HJ. Half a century of antidepressant drugs: on the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics, and tetracyclics. Part I: monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Dec;27(6):555-9. doi: 10.1097/jcp.0b013e3181bb617. PMID: 18004120.

MALHI GS, MANN JJ. Depression. *Lancet.* 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30396512.

MONTEJO, Angel L.; NG-G, NG; et al. Change to Vortioxetine in Patients with Poorly Tolerated Antidepressant-Related Sexual Dysfunction in Clinical Practice: A 3-Month Prospective Real-Life Study. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 546, p. 1-17, 2024.

MURPHY, Kenneth. *Imunobiologia de Janeway* [recurso eletrônico] / Kenneth Murphy, Paul Travers, Mark Walport ; tradução Ana Paula Franco Lambert ... [et al.]. – 7.ed. – Porto Alegre : Artmed, 2010.

NAWAZ, A, Mamoon B, Batoool TE, Khattak MI, Amir F, Akbar A, Khan S. Advances in Antidepressant Therapy: Comparing the Efficacy of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs), and Novel Agents. *Cureus.* 2024 Dec 24;16(12):e76318. doi: 10.7759/cureus.76318. PMID: 39850187; PMCID: PMC11756613.

PAPAKOSTAS, G. I., Thase, M. E., Fava, M., Nelson, J. C., & Shelton, R. C. (2007). Are Antidepressant Mechanisms That Combine Serotonergic and Noradrenergic Mechanisms of Action More Effective than Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in the Treatment of Major Depressive Disorder? A Meta-analysis of Studies of Novel Agents. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1217–1227. doi:10.1016/j.biopsych.2007.03.02.

RABL, U; Bartova L; Sezen P; Keller J; Schatzberg A; Pezawas L. HPA axis in psychotic and non-psychotic major depression: Cortisol plasma levels and hippocampal volume. *J Affect Disord.* 2025 May 15;377:14-22. doi: 10.1016/j.jad.2025.02.014. Epub 2025 Feb 13. PMID: 39955073.

SANCHEZ, C., Asin, K. E., & Artigas, F. (2015). Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. *Pharmacology & Therapeutics*, 145, 43–57. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.07.001

SENIL, Rege. PSYCH SCENE HUB. A focus of Vortioxetine - psychopharmacology – mechanism of action- clinical application. [S. l.], [s. d.]. 2017. Disponível em: <https://psychscenehub.com/psychinsights/vortioxetine-mechanism-of-action-2/>. Acesso em: 10 de maio 2025.

SLIFIRSKI, G; Król M, Turło J. 5-HT Receptors and the Development of New Antidepressants. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 20;22(16):9015. doi: 10.3390/ijms22169015. PMID: 34445721; PMCID: PMC8396477.

STAHL, Stephen M. Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas / Stephen M. Stahl; tradução Patricia Lydie Voeux; revisão técnica Irismar Reis de Oliveira. – 4. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

SUN, Fenfen; SHUAI, Yifan; ZHAO, Zhiyong. Changes in gray matter volume of the hippocampus in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*, v. 25, p. 134, 2025. <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06562-4>

TARRT, AN; Mariani MB, Hen R, Mann JJ, Boldrini M. Dysregulation of adult hippocampal neuroplasticity in major depression: pathogenesis and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. 2022 Jun;27(6):2689-2699. doi: 10.1038/s41380-02201520-y. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35354926; PMCID: PMC9167750.

WANG, P, Wang WW, Liu YQ, Li WQ, Hu JX, Su YA, Li JT, Li N, Si TM. The doseresponse relationship of vortioxetine on major depressive disorder: an umbrella review. *Psychiatry Res*. 2024 Oct;340:116118. doi: 10.1016/j.psychres.2024.116118. Epub 2024 Aug 5. PMID: 39121757.

ZHANG, Y., et al. (2022). Systematic review and meta-analysis of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Frontiers in Psychiatry*, 13, Article 922648. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.922648/full>

ZMUDZKA, E; SALACIAK, K; SAPA, J; PYTKA, K. Serotonin receptors in depression and anxiety: Insights from animal studies. *Life Sci*. 2018 Oct 1;210:106-124. doi: 10.1016/j.lfs.2018.08.050. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30144453.