

O que há de novo?

Vortioxetina (Brintellix®) no tratamento da depressão maior

Alessandra Russo de Freitas

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) caracteriza-se como um distúrbio que interfere na regulação do humor, comportamento e afeto. Os distúrbios do humor englobam também o Transtorno Bipolar (TB) e a Depressão associada a enfermidades clínicas ou abuso de álcool e outras substâncias¹.

O TDM é diferenciado do transtorno bipolar pela ausência de episódios de mania ou hipomania. No estudo *Global Burden of Disease Study*, realizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão maior unipolar ocupou o quarto lugar entre todas as doenças, em termos de anos de vida ajustados à incapacidade, estimando-se que ocupará o segundo lugar em 2020^{1,2}.

A depressão maior é definida como um estado de humor deprimido diário, que perdure por um período mínimo de 2 semanas. O episódio se caracteriza por indiferença, apatia, irritabilidade ou tristeza, geralmente, associado a alterações nos padrões de sono, apetite e peso; agitação ou lentidão motora; fadiga, dificuldade de concentração e tomada de decisões; sentimentos de vergonha ou culpa; e pensamentos de morte ou de estar morrendo. Os pacientes com depressão sofrem intensamente pela perda de prazer em todas as atividades agradáveis, despertam muito cedo, sentem

que o estado de humor disfórico é qualitativamente diferente da tristeza e, muitas vezes, notam uma variação diurna no humor (pior pela manhã)¹.

A fisiopatologia da doença pode ser explicada pela existência em menor quantidade das monoaminas endógenas serotonina, norepinefrina e dopamina nas sinapses dos neurônios cerebrais. A falta de norepinefrina relacionar-se-ia à perda de energia, atenção e interesse pela vida; a de serotonina explicaria a ansiedade, obsessões e compulsões; a de dopamina justificaria a redução da atenção, motivação, prazer e interesse pela vida. A terapia com medicamentos visa a equilibrar e aumentar os níveis destes neurotransmissores³.

Porém, apenas as questões de ordem biológica não são capazes de explicar a doença, que envolve determinantes de ordem psicológica e questões sociais como, por exemplo, características da personalidade, tendências emocionais negativas e baixa autoestima, pobreza, desajustes familiares, situações de violência física e psíquica, entre outras³.

O diagnóstico é clínico e utiliza-se o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). O médico poderá utilizar adicionalmente escalas como a *Montgomery-Asberg*

Depression Rating Scale (MADRS), criada em 1979 por Montgomery e Asberg², e a escala *Hamilton Depression Rating Scale-24* (HAMD-24), criada por Hamilton em 1960². Pontuações ≥ 26 na escala MADRS, ou ≥ 24 na escala HAMD-24, são sugestivas para diagnóstico de TDM⁴. Os ensaios clínicos randomizados (ECR) existentes sobre a vortioxetina utilizam uma ou outra escala, o que confere heterogeneidade metodológica ao se realizar a comparação entre os seus resultados. A intervenção mais eficaz para se obter a remissão é com o uso de medicamentos. Mas o tratamento ao qual se associa a psicoterapia ajuda o paciente a lidar com a diminuição da autoestima e o desespero, melhorando, conseqüentemente, o resultado⁵.

Cerca de 40% dos pacientes atendidos na atenção básica abandonam ou interrompem o tratamento, caso o uso do medicamento não resulte em melhora dos sintomas em até 1 mês, a menos que lhe seja fornecido apoio adicional¹.

Os tratamentos farmacológicos mais utilizados para o TDM incluem os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), de serotonina e norepinefrina (ISRSN) e de norepinefrina (ISRN). Os antigos antidepressivos tricíclicos e os inibidores de monoaminoxidase (IMAO) são menos utilizados, devido aos seus efeitos adversos. Os ISRS e os ISRN podem gerar uma limitada resposta antidepressiva; um aumento de resposta pode ser obtido com terapias diferentes ou combinadas, envolvendo mecanismos adicionais, como o inibidor alostérico de recaptação de serotonina (IARS) escitalopram; e ainda uma combinação de medicamentos, como venlafaxina + bupropiona, ISRS + pindolol ou ISRS + antipsicóticos atípicos, como o aripiprazol⁶.

Vortioxetina (Brintellix[®]), fabricado por H. Lundbeck A/S, é um antidepressivo com

ação serotoninérgica, do grupo dos ISRSs, lançado nos EUA, em 2013⁵, e no Brasil, em 2015.

Como muitos antidepressivos, acredita-se que a ação da vortioxetina se dê por meio da modulação direta da atividade do receptor e inibição do transporte de serotonina (5-HT)⁵.

A vortioxetina tem efeitos farmacológicos que vão além do tradicional bloqueio na recaptação de serotonina - por exemplo, é um agonista pleno dos receptores 5-HT_{1D}, 5-HT₃ e 5-HT₇. Devido a esta múltipla atividade farmacológica, é conhecido como um antidepressivo multimodal. Estudos com resultados contraditórios demonstram ora superioridade da vortioxetina, ora eficácia similar, quando comparada a placebo, no tratamento de pacientes adultos e idosos com TDM⁵.

Vortioxetina é um dos vários compostos desenvolvidos a partir de benzenos halogenados, como parte de um programa para identificar uma nova geração de antidepressivos que combine ao menos 2 mecanismos de ação, os quais devem, em teoria, ter eficácia superior aos agentes atualmente disponíveis. Estudos não clínicos *in vivo*, realizados por Bang-Andersen *et al* (2011), mostraram que vortioxetina aumenta os níveis de serotonina, norepinefrina, dopamina, acetilcolina e histamina em áreas específicas do cérebro⁵.

A vortioxetina inibe a recaptação de serotonina e também age como agonista ou antagonista de vários receptores deste neurotransmissor (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₃, 5-HT_{1D}, 5-HT₇)⁷.

A dose terapêutica descrita em bula é de 5 a 20 mg/dia⁸. As reações adversas mais comumente notificadas são náusea (21% a 32%), vômitos (3% a 6%) e constipação (3% a 6%). Informadas como reações adversas raras estão síndrome serotoninérgica, pensamentos suicidas,

hipomania (menos que 0,1%), mania (menos que 0,1%), sangramento anormal e hiponatremia⁹.

Dois dos ECRs publicados compararam a vortioxetina a placebo. No estudo de Mahableshwarkar *et al* (2015)¹⁰, doses de 10 mg ou 15 mg foram comparadas a placebo, obtendo-se [RR 0,92 (IC 95% 0,78 a 1,09); p=0,387; NNT=20] e [RR 0,93 (IC 95% 0,78 a 1,10); p=0,429; NNT=22], respectivamente. A escala utilizada para se avaliar a depressão foi a MADRS e o ponto de corte para a seleção dos pacientes foi MADRS \geq 26.

No estudo de Jacobsen *et al* (2015)¹¹, doses de 10 mg ou 20 mg foram comparadas a placebo, obtendo-se [RR 0,92 (IC 95% 0,79 a 1,07); p=0,308; NNT = 18] e [RR 0,84 (IC 95% 0,72 a 0,99); p=0,429; NNT = 9], respectivamente. A escala utilizada para se avaliar a depressão foi a MADRS e o ponto de corte para a seleção dos pacientes foi MADRS \geq 26.

Não está claro, a partir dos ensaios clínicos aqui analisados, como o suposto mecanismo multimodal da vortioxetina contribui para o seu efeito antidepressivo se é que há algum. Não se conhece atualmente a eficácia e tolerabilidade de vortioxetina em comparação com outros antidepressivos⁷.

Referências bibliográficas

1. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, *et al*. Harrison Medicina Interna. 18^o. Vol. 1. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2013.
2. Fu J, Chen Y. The efficacy and safety of 5 mg/d Vortioxetine compared to placebo for major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015; 232(1): 7-16.
3. Fuchs F, Wannmacher L. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. 4^o. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
4. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord*. 2013; 150(2): 384-8.
5. Schatzberg AF, Blier P, Culpepper L, Jain R, Papakostas GI, Thase ME. An overview of vortioxetine. *J Clin Psychiatry*. 2014; 75(12): 1411-8.
6. Mørk A, Montezinho LP, Miller S, Trippodi-Murphy C, Plath N, Li Y, *et al*. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013; 105: 41-50.
7. Australian Prescriber. Vortioxetine for major depression - Australian Prescriber [Internet]. [acessado em 18 de maio de 2016]. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/online-first/74/vortioxetine-for-major-depression>
8. H.Lundbeck. Vortioxetina (BRINTELLIX[®]) [Internet]. [acessado em 23 de maio de 2016]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12222412016&pIdAnexo=3082300
9. Drugdex System[®] Micromedex[®] [Internet]. Estados Unidos: MICROMEDEX; [acessado em 18 de maio de 2016]. Disponível em: www.micromedexsolutions.com
10. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(5): 583-91.
11. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, Chan S, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(5): 575-82.