



AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA EFICÁCIA DA VORTIOXETINA X INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS) NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG): UM ESTUDO DE CAMPO

Rebeca Soares Corvello¹, Marina Laís Hahn Moreira², Emilene Dias Fiuza Ferreira³

¹ Acadêmica do curso de medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Bolsista PIBICMED12/ICETI-UniCesumar. corvello.rss@gmail.com

² Acadêmica do curso de medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. marina.laishm@gmail.com

³ Docente do curso de medicina, UNICESUMAR. Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação - ICETI. emilene.ferreira@docentes.unicesumar.edu.br

RESUMO

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é uma condição psiquiátrica frequente, afetando 14% da população, com sintomas muitas vezes inespecíficos, dificultando seu diagnóstico precoce na Atenção Primária à Saúde. Embora os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) sejam o tratamento de primeira linha, novas opções como a Vortioxetina têm sido estudadas por apresentarem ação multimodal sobre o sistema serotoninérgico. Esta pesquisa de campo tem como objetivo avaliar a eficácia percebida da Vortioxetina em comparação aos ISRS no tratamento de pacientes com diagnóstico de TAG atendidos na rede de Atenção Primária e na rede privada do estado do Paraná. Para isso, o método snowball será aplicado por meio de um questionário estruturado e previamente validado a pacientes com idade entre 18 e 60 anos, diagnosticados com TAG e em uso de medicação ansiolítica há pelo menos três meses. Serão analisadas variáveis como melhora clínica referida, efeitos adversos, adesão ao tratamento e percepção de qualidade de vida. A partir dos dados coletados, pretende-se identificar padrões de resposta terapêutica, limitações dos tratamentos atuais e possíveis vantagens clínicas da Vortioxetina em comparação aos ISRS. Espera-se, com isso, contribuir para a qualificação do manejo do TAG na Atenção Primária, ampliando o conhecimento sobre abordagens terapêuticas mais eficazes e bem toleradas.

PALAVRAS-CHAVE: Ansiedade; Inibidor seletivo de recaptação de serotonina; Vortioxetina

1 INTRODUÇÃO

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é uma doença comum entre a população representando cerca de 14% (Koskinen; Hovatta; 2023), frequentemente subdiagnosticada e subtratada. A doença pode ser tratada no atendimento primário à saúde e apresenta sintomas físicos e psicológicos inespecíficos, como inquietação, fadiga, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular e distúrbios do sono (De Martini et al., 2019).

A fisiopatologia da TAG se dá por ações combinadas de circuitos neurais que emergem da área basolateral da amígdala, do núcleo da estria terminal do hipocampo ventral e do córtex pré-frontal. Como consequência desse processo ocorre a liberação do cortisol pelo hormônio adrenotrópicocortico. De maneira conjunta com o aumento do cortisol, temos a relação do córtex cingulado anterior com o subnúcleo basolateral da amígdala que interfere na codificação ampliada da sensação de medo. Assim sendo a ativação contínua da amígdala, estimula a liberação de adrenalina e noradrenalina, as quais estimulam a liberação do adrenotrópicocórtico (Ferro et al., 2021). Esse hormônio em níveis elevados provoca a disfunção e a morte de neurônios hipocampais.

A manifestação da ansiedade é dependente de vários fatores ambientais, genéticos e neurobiológicos. Por fim, também temos alterações nos níveis de serotonina liberada. Em sumo, a ansiedade não é necessariamente um sintoma patológico, uma vez que já é sabido



que os níveis normais de ansiedade podem ajudar no foco. Desse modo a amígdala e o córtex pré-frontal desempenham um papel fundamental nesse controle, que vão influenciar também a formação da memória (Ferro et al., 2021).

O tratamento de primeira linha para o TAG atualmente é o uso de ISRS, fármaco o qual também tem sua empregabilidade para a depressão. Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina tem uma maior tolerância no organismo, porém não são isentos de efeitos adversos como o embotamento mental e restrição de emoções como capacidade de chorar e sentir prazer (Barbosa; 2023).

Os fármacos conhecidos como ISRS pertencem a uma classe de medicamentos utilizados para o tratamento de uma série de patologias relacionadas à fisiologia do neurotransmissor serotonina. Nesse sentido, o mecanismo de ação dos ISRS é baseado no aumento da disponibilidade sináptica de serotonina no cérebro, tendo como efeito a melhora dos sintomas dos pacientes com ansiedade (Souza et al., 2018).

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina inibem a proteína transportadora de serotonina (SERT), aumentando sua concentração na fenda sináptica e dessensibilizando os auto-receptores 5-HT_{1A}, resultando na desinibição do fluxo de impulsos neuronais e no aumento da transmissão serotoninérgica no hipocampo. No entanto, como as vias moleculares que levam à ansiedade excessiva são amplamente desconhecidas, os medicamentos atuais são mal direcionados e sua eficácia é altamente variável (Koskinen; Hovatta; 2023).

A serotonina é sintetizada no sistema nervoso central (SNC) a partir do triptofano e liberada na fenda sináptica. Após a liberação, ela se liga a uma proteína transportadora na membrana pré-sináptica. Recaptada pelo neurônio pré-sináptico, a serotonina é degradada pela monoaminoxidase (MAO) ou armazenada para nova liberação. Existem vários subtipos de receptores de serotonina em neurônios pré e pós-sinápticos. Os receptores 5-HT_{1A} incluem autoreceptores que inibem a descarga de serotonina e receptores pós-sinápticos no hipocampo, cuja sensibilidade aumenta após exposição crônica a antidepressivos (ADs). Os receptores 5-HT_{2A}, localizados no hipocampo, córtex e medula espinhal, inibem a propagação do impulso nervoso, e a exposição crônica a ADs reduz a densidade desses receptores, um fenômeno conhecido como “*downregulation*” (Brunton et al., 2019).

Em relação aos fármacos atuantes no ciclo da serotonina, a Vortioxetina é um novo medicamento bimodal (Livertox, 2020) aprovado para o tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) em adultos. Porém, assim como os ISRS, aplicados para o tratamento de TAG, a vortioxetina possui alta afinidade pelo transportador de serotonina (SERT) e pelos receptores de serotonina 5-HT₃, 5HT_{1A} e 5HT₇. Estudos funcionais mostram que a vortioxetina atua como um bloqueador de SERT, um antagonista do receptor 5-HT₃, 5-HT₇ e um agonista do receptor 5-HT_{1A}. O medicamento é ativo em modelos animais preditivos de atividades antipsicóticas e antidepressivas e demonstra efeitos pró-cognitivos em vários modelos animais que avaliaram memória, cognição e funções executivas (Gonda et al., 2019).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, de abordagem mista (quantitativa e qualitativa), com ênfase em estudo de campo, que tem como finalidade avaliar características clínicas, prevalência, tratamento e resposta terapêutica de pacientes diagnosticados com Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), com foco comparativo entre os usuários de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e Vortioxetina.



A coleta de dados será realizada por meio de um questionário estruturado e adaptado, elaborado na plataforma Google Forms, contendo questões objetivas e descritivas. Este instrumento abrangerá informações sobre o diagnóstico de TAG, sintomas predominantes, histórico de tratamento, adesão medicamentosa, efeitos adversos, percepção de melhora e qualidade de vida. A aplicação do questionário será feita por meio do método “bola de neve” (snowball), permitindo a expansão progressiva da amostra com base nas indicações dos próprios participantes.

O universo amostral será composto por pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, residentes no estado do Paraná e que estejam em acompanhamento clínico para TAG em unidades públicas ou privadas de saúde (consultórios, clínicas, UBS, CAPS, entre outros).

Os critérios de inclusão são: ter diagnóstico clínico de TAG realizado por profissional habilitado, estar em uso de ISRS ou Vortioxetina há pelo menos três meses, e manifestar desejo espontâneo de participar da pesquisa, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em duas vias. Serão excluídos indivíduos que não atenderem aos critérios de idade, que não possuem diagnóstico formal de TAG ou que não autorizarem sua participação.

Os dados quantitativos e qualitativos obtidos serão tabulados e analisados em dupla, com o auxílio de softwares estatísticos e ferramentas de análise de conteúdo, respectivamente. A análise estatística descritiva buscará identificar padrões de resposta aos tratamentos e diferenças entre os grupos usuários de ISRS e Vortioxetina, enquanto os dados qualitativos possibilitarão a compreensão mais aprofundada das percepções dos participantes quanto à efetividade e tolerabilidade das medicações.

A pesquisa também será fundamentada em revisão bibliográfica, utilizando artigos científicos obtidos nas bases Scielo, PubMed e Google acadêmico. Para o levantamento teórico, serão utilizados os descritores: “Transtorno de Ansiedade Generalizada”, “Vortioxetina”, “ISRS” e “tratamento”. Os critérios de seleção dos artigos incluirão: publicações em português ou inglês, estudos realizados em humanos, revisões sistemáticas, estudos clínicos e artigos originais dos últimos dez anos.

Todos os procedimentos de coleta e análise de dados serão submetidos à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da UniCesumar, sendo iniciados apenas após a aprovação ética e, quando necessário, com autorização da instituição ou serviço de saúde envolvido. O sigilo e anonimato dos participantes serão garantidos conforme as normas da Resolução CNS 466/2012.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A partir desta pesquisa exploratória, espera-se obter um panorama abrangente sobre a prevalência do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) em diferentes contextos de atendimento no estado do Paraná, bem como compreender as características clínicas, fatores associados e abordagens terapêuticas atualmente utilizadas pelos pacientes. Por meio da análise comparativa entre usuários de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e da Vortioxetina, pretende-se identificar padrões de resposta clínica, adesão medicamentosa, percepção de melhora, além de possíveis limitações relacionadas ao uso das medicações.

Busca-se também avaliar se os pacientes com TAG têm acesso às diversas opções terapêuticas previstas nos protocolos do Sistema Único de Saúde (SUS) e/ou da rede privada, bem como seu nível de conhecimento sobre essas alternativas. Será verificado, ainda, se as condutas farmacológicas estão sendo corretamente orientadas e seguidas, e



se há falhas no processo de acompanhamento terapêutico que possam impactar a efetividade do tratamento.

Além da caracterização clínica e terapêutica, espera-se que a pesquisa proporcione aos participantes maior conscientização sobre seu diagnóstico e as possibilidades de manejo disponíveis. Para aqueles que manifestarem interesse, os resultados individuais e consolidados serão disponibilizados, acompanhados de informações e orientações que poderão ser discutidas com seus profissionais de saúde, incentivando uma conduta mais participativa e compartilhada no cuidado.

Por fim, espera-se que este estudo contribua com dados relevantes para subsidiar futuras discussões no campo da saúde mental, especialmente no contexto da Atenção Primária, promovendo uma abordagem mais qualificada, biopsicossocial e centrada no paciente. O conhecimento gerado poderá auxiliar gestores, profissionais de saúde e pesquisadores na construção de estratégias mais eficazes e acessíveis para o tratamento do TAG.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é uma condição psiquiátrica comum, com impacto funcional significativo e alta prevalência entre adultos, sendo frequentemente subdiagnosticada e subtratada na Atenção Primária à Saúde. Embora os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) sejam considerados a primeira linha terapêutica, uma parcela considerável dos pacientes não apresenta resposta clínica satisfatória ou abandona o tratamento devido a efeitos adversos.

A Vortioxetina é um antidepressivo com mecanismo de ação multimodal, cuja eficácia já foi demonstrada no tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM), e que vem sendo estudado também no contexto do TAG. Sua atuação diferenciada, envolvendo múltiplos receptores serotoninérgicos, pode representar um avanço no manejo farmacológico da ansiedade, especialmente por seus efeitos pró-cognitivos e melhor perfil de tolerabilidade.

A presente pesquisa justifica-se pela necessidade de gerar evidências clínicas locais sobre a eficácia percebida da Vortioxetina em comparação aos ISRS no tratamento do TAG, na população geral. A aplicação de um questionário estruturado permitirá a coleta de dados sobre sintomatologia, adesão ao tratamento e efeitos adversos, possibilitando uma análise mais precisa dos benefícios e limitações das opções terapêuticas atualmente em uso.

Considera-se, portanto, que este estudo poderá contribuir de forma significativa para a qualificação do cuidado em saúde mental no nível primário, ampliando o conhecimento sobre alternativas terapêuticas mais eficazes e bem toleradas. Além disso, os resultados poderão subsidiar futuras discussões sobre a inclusão da Vortioxetina nos protocolos clínicos e sua adoção como alternativa terapêutica em casos de TAG com resposta insatisfatória aos tratamentos convencionais

REFERÊNCIAS

BARBOSA EYLER, G. E. Apatía o embotamiento emocional por ISRS? Una revisión de la literatura [Emotional Blunting or Apathy by SSRI? A Systematic Review about Their Emotional Effects]. *Vertex*, v. 34, n. 161, p. 61-66, jul.-set. 2023.



BRUNTON, L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMAN, B. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.

DE MARTINI, J.; PATEL, G.; FANCHER, T. L. Generalized Anxiety Disorder. *Annals of Internal Medicine*, v. 170, n. 7, p. ITC49-ITC64, 2 abr. 2019. DOI: 10.7326/AITC201904020. PMID: 30934083.

FERRO, L. C. L. L.; DA SILVA, S. A. I.; RIBEIRO, G. M. A.; GOMES, O. S. Fisiopatologia do transtorno de ansiedade. *SEMPESq - Semana de Pesquisa da Unit - Alagoas*, [S. l.], n. 9, 2021.

GONDA, X.; SHARMA, S. R.; TARAZI, F. I. Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opinion on Drug Discovery*, v. 14, n. 1, p. 81-89, jan. 2019.

KOSKINEN, M. K.; HOVATTA, I. Genetic insights into the neurobiology of anxiety. *Trends in Neurosciences*, v. 46, n. 4, p. 318-331, abr. 2023. DOI: 10.1016/j.tins.2023.01.007. Epub 22 fev. 2023. PMID: 36828693.

LIVERTOX. Informações clínicas e de pesquisa sobre lesão hepática induzida por medicamentos. Bethesda, MD: Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais, abr. 2020.

SOUZA, G.; ABREU, C.; SANTOS, W. Uso de psicofármacos em crianças e adolescentes. *Revista de Iniciação Científica e Extensão*, Goiás, 2018.