

José Miguel Gomes Rodrigues

O desenvolvimento de novos fármacos antidepressivos. Revisão dos fármacos recentemente aprovados desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

Faculdade Ciências da Saúde
Universidade Fernando Pessoa
Porto, 2020

José Miguel Gomes Rodrigues

O desenvolvimento de novos fármacos antidepressivos. Revisão dos fármacos recentemente aprovados desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

Faculdade Ciências da Saúde
Universidade Fernando Pessoa
Porto, 2020

O desenvolvimento de novos fármacos antidepressivos. Revisão dos fármacos recentemente aprovados desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

José Miguel Gomes Rodrigues

(assinatura)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Sumário

A depressão é um distúrbio mental de origem multifatorial associado a altas taxas de morbidade e mortalidade, falta de produtividade no trabalho, e aumento dos gastos com saúde e que afeta significativamente a sociedade.

O objetivo deste trabalho foi analisar os ensaios clínicos dos fármacos: desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina que em alguns países já se encontram comercializados, mas não em Portugal, este trabalho teve, ainda, como objetivo, dar a conhecer estes novos antidepressivos em fase avançada de ensaios clínicos.

Para a pesquisa bibliográfica deste trabalho foram usados os motores de busca “B-on”, “Pubmed”, “Google scholar” e foram usadas as palavras chave: depressão, desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona, esquetamina, farmacocinética, ensaios clínicos, com diversas combinações entre elas. Desta pesquisa foram selecionados artigos publicados nos últimos 15 anos.

Todos os antidepressivos estudados apresentaram segurança, tolerância e eficácia, embora nem todos os estudos conseguiram comprovar a sua eficácia em relação ao placebo. Existe uma grande procura por novos medicamentos para o tratamento da depressão, os estudos mais recentes centram-se num novo mecanismo de ação que atua nos recetores MNDA, sendo que a esquetamina é um dos mais recentes, mas a arketamina e a brexanolona encontram-se em ensaios clínicos. Contudo ainda são necessários avanços nesta área e serão necessários mais estudos e descoberta de novos fármacos para tratar aqueles pacientes que, embora já tenham experimentado uma vasta variedade de fármacos, ainda não conseguiram atingir a remissão da depressão. A vilazodona apresenta menos efeitos adversos comparativamente á desvenlafaxina e levomilnaciprano. A desvenlafaxina apresenta menos interações medicamentosas que os restantes fármacos. Avaliando e comparando os fármacos em análise conclui-se que a Vilazodona e a Esquetamina são os fármacos mais promissores no tratamento da depressão. Sendo que o mecanismo de ação da esquetamina pode revolucionar o modo com tratamos a depressão.

Palavras-chave: depressão; fármacos antidepressivos; desvenlafaxina; levomilnaciprano; vilazodona; esquetamina; ensaios clínicos

Abstract

Depression is a multifactorial mental disorder associated with high rates of morbidity and mortality, lack of productivity at work, and increased spending on health that significantly affects the society.

The objective of this work was to analyze the clinical trials of the drugs: desvenlafaxine, levomilnacipran, vilazodone and esketamine that in some countries are already marketed, but not in Portugal, this work had, still, as objective, to discuss new antidepressants in advanced phase clinical trials.

For the bibliographic search of this work, the search engines “B-on”, “Pubmed”, “Google scholar” were used and the keywords were used: depression, desvenlafaxine, levomilnacipran, vilazodone, esketamine, pharmacokinetics, clinical trials, with several combinations between them. From this research, articles published in the last 15 years were selected.

All antidepressants studied showed safety, tolerance and efficacy, although not all studies were able to prove their effectiveness in relation to placebo. There is a great demand for new drugs for the treatment of depression, the most recent studies focus on a new mechanism of action that acts on MDA receptors, being esketamine one of the most recent drugs, but arketamine and brexanolone are in clinical trials. Progress is still needed in this area and further studies for the discovery of new drugs will be needed to treat those patients who, although have already tried a sufficient variety of drugs, have not yet managed to achieve remission of depression. Vilazodone has fewer adverse effects compared to desvenlafaxine and levomilnacipran. Desvenlafaxine has fewer drug interactions than other drugs. Evaluating and comparing the drugs under analysis, Vilazodone and esketamine are the most promising drugs in the treatment of depression. Being that the mechanism of action of esketamine can revolutionize the way we treat depression

Keywords

Depression; antidepressant drugs, desvenlafaxine; levomilnacipran; Vilazodone; Esketamine; clinical trials

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

Agradecimentos

A elaboração deste trabalho não teria sido possível sem o contributo de várias pessoas que direta ou indiretamente possibilitaram o seu desenvolvimento, e às quais não posso deixar de prestar o meu sincero agradecimento.

Ao Professor Doutor João Capela, meu orientador da dissertação, pela disponibilidade, partilha do seu conhecimento, profissionalismo e apoio dado ao longo deste trabalho.

À minha esposa Cláudia pela motivação e apoio incondicional que me ajudou a realizar este trabalho.

Aos meus colegas de trabalho e entidade patronal que me permitiram ter disponibilidade para o terminar.

A todos o meu, muito obrigado

Índice

Sumário.....	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos	iv
Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	viii
Abreviaturas.....	ix
1. Introdução.....	1
2. Objetivo	3
3. Material e métodos	4
4. Desafios para o desenvolvimento de medicamentos antidepressivos	4
5. Novos medicamentos antidepressivos	6
5.1. Desvenlafaxina	6
5.1.1. Mecanismos de ação.....	6
5.1.2. Farmacocinética.....	6
5.1.3. Efeitos adversos.....	7
5.1.4. Ensaio clínico fase III.....	7
5.2. Levomilnaciprano.....	9
5.2.1. Mecanismo de ação	9
5.2.2. Farmacocinética.....	10
5.2.3. Efeitos adversos.....	10
5.2.4. Ensaio Clínico de fase III	11

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

5.3. Vilazodona.....	13
5.3.1. Mecanismo de ação	13
5.3.2. Farmacocinética.....	14
5.3.3. Efeitos adversos	15
5.3.4. Interações medicamentosas	15
5.3.5. Ensaios clínicos de fase III e IV	16
6. Novas abordagens e conseqüentemente novos mecanismos de ação	19
6.1. Esquetamina	21
6.1.1. Mecanismo de ação	21
6.1.2. Farmacocinética.....	22
6.1.3 Efeitos adversos.....	23
6.1.4. Interações medicamentosas	24
6.1.5. Ensaios clínicos de fase III	24
7. Perspetivas futuras.....	28
8. Conclusão	30
9. Referências	31

Índice de Figuras

Figura 1 – Estrutura química da desvenlafaxina.....	6
Figura 2 – Estrutura química do levomilnaciprano.....	10
Figura 3 – Estrutura química da vilazodona.....	14
Figura 4 – Estrutura química da esquetamina.....	22

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Parâmetros farmacocinéticos da desvenlafaxina.....	7
Tabela 2 - Ensaios clínicos de desvenlafaxina.....	8
Tabela 3 - Parâmetros farmacocinéticos do Levomilnaciprano.....	10
Tabela 4 - Ensaios clínicos de levomilnaciprano.....	12
Tabela 5 - Parâmetros Farmacocinéticos da vilazodona.....	14
Tabela 6 - Ensaios clínicos de vilazodona.....	17
Tabela 7 - Parâmetros farmacocinéticos da esquetamina.....	22
Tabela 8 - Ensaios clínicos de esquetamina.....	26

Abreviaturas

5HT – Serotonina/5-Hidroxitriptamina

AMPA – Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropionico

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro, do inglês “*Brain derived neurotrophic factor*”

CGI-I – Escala Clínica Global de Impressão – Melhoria, do inglês “*clinical global impressions-Improvement*”

CGI-S – Escala Clínica Global de impressão – Gravidade, do inglês “*clinical global impressions -severity*”

CYP – Citocromo P450

DVLX – Desvenlafaxina

ECR – Ensaio clínico randomizado

GABA – Ácido gama-aminobutírico

HDRS – Escala de classificação da depressão de Hamilton

IMAO – Inibidores da monoamina oxidase

IRSN – Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina

ISRN – Inibidores seletivos da recaptação de norepinefrina

ISRS – Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

LP – Libertação Prolongada

LVM – Levomilnaciprano

MADRS – Escala de classificação de depressão de Montgomery Asberg, do inglês “*Montgomery Asberg Depression Rating Scale*”

NE – Norepinefrina

NMDA – N-metilo-D-Aspartato

SDS – Escada de incapacidade de Sheehan, do inglês “*Sheehan Disability Scale*”

SERT – Transportador de serotonina

TCA – Antidepressivo tricíclico

TDM – Transtorno depressivo maior

TRD – Depressão resistente ao tratamento do inglês “*treatment resistant depression*”

1. Introdução

A depressão é um distúrbio mental de origem multifatorial associado a altas taxas de morbidade e mortalidade, falta de produtividade no trabalho, e aumento dos gastos com saúde (Kessler, 2012), e que afeta significativamente o funcionamento psicológico, ocupacional e social (Faquih *et al.*, 2019). As alterações psicológicas e sociais, geralmente são consequência da depressão, mas por vezes podem ser a causa da depressão. A depressão manifesta vários sintomas sendo estes psíquicos; como o humor deprimido ou irritável, (sensação de tristeza, perda de confiança com sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva), anedonia (diminuição do prazer de atividades normalmente prazerosas), diminuição da capacidade de pensar, de se concentrar ou de tomar decisões; sintomas fisiológicos como ganho ou perda significativa de peso, distúrbios do sono (insónia ou hipersónia), fadiga ou perda de energia; alterações comportamentais como pensamentos de morte ou suicídio, agitação ou lentidão psicomotora (Berton and Nestler, 2006).

O diagnóstico da depressão é definido por uma história de duas ou mais semanas de humor deprimido ou anedonia com pelo menos três dos seguintes sintomas: mudança significativa de peso ou mudança no apetite, agitação ou atraso psicomotor, sensação de inutilidade ou culpa, diminuição da capacidade de concentração, pensamentos recorrentes de morte (ou ideação suicida ou tentativas de suicídio) e distúrbios do sono (insónia ou hipersónia) (Chapman and Perry, 2008).

É uma doença que pode variar relativamente á sua duração podendo tornar-se crónica, afetando substancialmente as capacidades funcionais do indivíduo nas suas atividades diárias comprometendo a sua qualidade de vida (Murphy and Peterson, 2015).

Atualmente, aquilo que se conhece sobre a fisiopatologia da depressão é pouco esclarecedor em comparação com o que se conhece de outras patologias. As dificuldades no tratamento da depressão advêm do facto de esta ser uma doença com origem multifatorial, influenciada por fatores genéticos e biológicos, bem como psicossociais. Deste modo, existe uma elevada subjetividade no que diz respeito ao diagnóstico da depressão, o qual se baseia na documentação de um certo número de sintomas durante um determinado período de tempo. Os modelos de fisiopatologia atuais envolvidos na manifestação dos transtornos afetivos incluem deficiência de monoaminas (norepinefrina

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

(NE) serotonina (5-HT) ou dopamina), transmissão alterada de glutamato, redução da atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA), diminuição da liberação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e aumento da liberação do cortisol. Para explicar os fenômenos que ocorrem na depressão, existem varias teorias em função dos neurotransmissores envolvidos nas ligações patogénicas, responsáveis pelo desenvolvimento dos distúrbios comportamentais (Murphy and Peterson, 2015; Sahli *et al.*, 2016).

Assim, para o tratamento ser eficaz, é importante que o diagnóstico seja o mais precoce possível, fundamentalmente para que os pacientes atinjam a remissão, retornem à normalidade e evitem o risco de resistência ao tratamento. Mas por vezes os pacientes não atingem a remissão após a toma de um antidepressivo, o que indica que podem ser necessárias mudanças no tratamento podendo ser necessário aumentar a dose, mudar para um antidepressivo com um mecanismo de ação diferente, ou mesmo incorporar um tratamento complementar (Katzman *et al.*, 2017).

O tratamento farmacológico para a depressão abrange diferentes classes de medicamentos, incluindo antidepressivos tricíclicos (TCAs), inibidores da monoamina oxidase (IMAO), inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores seletivos da recaptção da norepinefrina (IRSN) inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN), antidepressivos atípicos (Berton and Nestler, 2006) e mais recentemente os antagonistas dos recetores N-metilo-D-Aspartato (NMDA) (Lacerda, 2020).

Os primeiros antidepressivos foram os fármacos que potenciam a neurotransmissão monoaminérgica, sendo que os principais neurotransmissores envolvidos são a 5-HT, NE e a dopamina. Com a descoberta dos inibidores da recaptção das monoaminas surgiram as primeiras classes de antidepressivos, os antidepressivos tricíclicos (TCAs) (Gerhard *et al.*, 2016).

Foi também possível identificar ainda um grupo de medicamentos capazes de inibir uma enzima que é responsável pela degradação das monoaminas fazendo com que estas aumentem a sua concentração na fenda sináptica, sendo identificados por inibidores da monoamina oxidase (IMAO). Apesar dos IMAOs irreversíveis e não seletivos serem eficazes, a sua utilização é muito baixa devido a uma reação potencialmente fatal dos

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

IMAOs com alimentos fermentados que são ricos tiramina, resultando num aumento da pressão arterial, podendo levar a um ataque cardíaco e derrame que pode levar á morte. (Gerhard *et al.*, 2016). Surgiram então fármacos inibidores reversíveis da MAO-A que está envolvida principalmente na degradação de 5HT, melatonina, NE e epinefrina e que vieram eliminar este problema dos IMAOs irreversíveis (Hagenow *et al.*, 2020).

Através da observação que os TCAs e os IMAO aumentam os níveis de serotonina e norepinefrina foram desenvolvidos fármacos que atuam de uma forma mais seletiva nesses transportadores ou enzima. Para melhorar os efeitos adversos, que resultavam em parte do facto dos TCAs atuarem em vários recetores distintos, levou ao desenvolvimento de medicamentos direcionados para inibidores de recaptção mais seletivos, surgindo vários ISRSs. Contudo tendo em consideração esses fármacos interagem com a 5HT e os seus recetores, não estão isentos de reações adversas, aliás é de esperar efeitos adversos gastrointestinais, porque a grande maioria da serotonina que existe no corpo humano encontra-se presente no trato gastrointestinal (Gershon and Tack, 2007). Contudo esses fármacos são melhor tolerados em relação aos anteriores, no entanto demoram algum tempo até obter o efeito terapêutico desejado. Os efeitos adversos desta classe terapêutica incluem; náuseas agudas e dores de cabeça, bem como disfunção sexual e diminuição da fase do sono com rápido movimento dos olhos (REM). Além disso, quando o tratamento é interrompido, os pacientes podem sofrer de síndrome de abstinência, caracterizada por insónia, dores de cabeça, náuseas e irritabilidade (Gerhard *et al.*, 2016). Surgiram novos antidepressivos com base nas monoaminas e outros recetores, mas como o seu mecanismo de ação é diferente dos já descobertos foram designados de antidepressivos atípicos. Atualmente estão a ser desenvolvidos novos medicamentos que atuam a nível de outros sistemas de neurotransmissores, nomeadamente a Esquetamina que é uma antagonista dos recetores NMDA (Lacerda, 2020).

2. Objetivo

O objetivo deste trabalho foi analisar os ensaios clínicos dos fármacos: Desvenlafaxina, Levomilnaciprano, Vilazodona e Esquetamina que em alguns países já se encontram comercializados, mas não em Portugal, além disso dar a conhecer estes novos antidepressivos em fase avançada dos ensaios clínicos.

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

3. Material e métodos

Para a pesquisa bibliográfica deste trabalho foram usados os motores de busca “B-on”, “Pubmed”, “Google scholar” e foram usadas as palavras chave: depressão, desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona, esquetamina, farmacocinética, ensaios clínicos, com diversas combinações entre elas. Desta pesquisa foram selecionados artigos publicados nos últimos 15 anos.

4. Desafios para o desenvolvimento de medicamentos antidepressivos

São vários os desafios que os investigadores enfrentam na procura de novos antidepressivos. Ao contrário de outras patologias onde se consegue fazer o diagnóstico e testar a eficácia do tratamento através da avaliação de parâmetros bioquímicos ou outros biomarcadores, no caso da depressão isso não é possível, pois não existe um bom biomarcador biológico mensurável, o diagnóstico é feito através de escalas de avaliação da depressão onde os resultados são subjetivos pois dependem da resposta do paciente e da interpretação do médico/investigador. Sendo por isso da máxima importância a caracterização adicional da depressão e da fisiopatologia específica, bem como o desenvolvimento de biomarcadores, que levaria a tratamentos direcionados (Gerhard *et al.*, 2016).

Outro obstáculo é a heterogeneidade da depressão, pois acredita-se que esta tenha vários causas e a resposta ao tratamento é variável. A componente genética é relativamente baixa e fatores ambientais, stress ou trauma, são frequentemente associados à depressão (Gerhard *et al.*, 2016).

Outro desafio que os investigadores enfrentam é o efeito placebo ao testar novos medicamentos, pois sendo este um distúrbio mental e com ausência de biomarcadores eficazes, estudos indicam que a seleção de pacientes e a seleção de centros de recrutamento em ensaios clínicos randomizados (ECR) controlados por placebo na depressão têm um impacto substancial na probabilidade de observar um efeito de tratamento de um novo medicamento. Existe uma relação entre a exposição ao medicamento, nível de resposta clínica condicionado ao nível de resposta ao placebo, e a potência do antidepressivo avaliada. O nível de resposta ao placebo é atualmente reconhecido como o principal determinante na avaliação dos resultados clínicos de novas

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

terapias em muitas áreas de doenças nomeadamente no tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) (Goyal and Gomeni, 2013).

Uma das possíveis razões para este facto é expectativa de um resultado clínico positivo gerado pela interação entre os pacientes (na esperança de serem curados) e os investigadores (na esperança de descobrir um novo tratamento farmacológico para a depressão). Em ECRs multicêntricos, cada centro pode gerir as expectativas para o resultado do tratamento de forma diferente, resultando numa ampla gama de efeitos de placebo. Em alguns centros, isso pode levar a uma medida ampliada do resultado do estudo (tanto para o placebo quanto para o tratamento) que pode se traduzir em resultados negativos e com falha do estudo (Goyal and Gomeni, 2013).

Embora estejam disponíveis um elevado número de antidepressivos eficazes, existe a necessidade de procurar novos medicamentos, pois nem todos os pacientes respondem adequadamente aos atuais. Vamos abordar ao longo deste trabalho alguns dos fármacos que se encontram em ensaios clínicos de fase avançada.

Para avaliar os resultados usam-se escalas de avaliação onde estão descritos os sintomas mais comuns, e avalia-se a evolução desses mesmos sintomas, sendo que alguns dos exemplos dessas tabelas são: a escala de avaliação da depressão de Hamilton (HDRS) ,(0–7 sem depressão, 8–16 depressão leve, 17–23 depressão moderada e ≥ 24 depressão grave (Zimmerman *et al.*, 2013); escala de avaliação da depressão de Montgomery e Asberg (MADRS) (0-6 normal/sem depressão, 7-19 depressão leve, 20-34 depressão moderada e > 34 depressão severa) (Eskelinen *et al.*, 2017); Escala Clínica Global de Impressões - Severidade (CGI-S) ,1 = não doente; 2 = limite para mentalmente doente; 3 = levemente doente; 4 = moderadamente doente; 5 = marcadamente doente; 6 = gravemente doente; 7 = Dentro dos graves os casos mais graves (Busner and Targum, 2007). CGI-I, Escala de Melhoria Clínica Global – Impressão (1 = muito melhor, 2 = melhorou, 3 = melhorou pouco, 4 = nenhuma mudança, 5 = ligeiramente pior, 6 = piorou e 7 = piorou muito (Busner and Targum, 2007); escala de deficiência de Sheehan, (SDS) 0 = sem comprometimento, 1–3 = leve, 4–6 = moderado, 7–9 = marcado e 10 = extremo (Arbuckle *et al.*, 2009).

5. Novos medicamentos antidepressivos

5.1. Desvenlafaxina

5.1.1. Mecanismos de ação

Desvenlafaxina (Figura 1) é um inibidor da recaptção de serotonina (5-HT) e da norepinefrina (NE), levando a um aumento da concentração extracelular de 5-HT e NE. Tem pouca afinidade para os transportadores de dopamina e por isso não existem alterações nos níveis de dopamina nas concentrações necessárias para inibir os transportadores de 5-HT e NE de modo a obter o efeito antidepressivo. A desvenlafaxina também afeta o hipotálamo, que é um importante regulador de funções biológicas como humor, ciclo do sono, resposta ao stress, comportamentos sexuais, temperatura e sensações de dor. A Desvenlafaxina tem pouca afinidade para inúmeros recetores, incluindo colinérgicos, muscarínicos, histaminérgicos e α -Recetores, B-adrenérgicos e recetores da MAO, possivelmente reduzindo o risco de efeitos adversos relacionados com estes recetores (Deecher *et al.*, 2006).

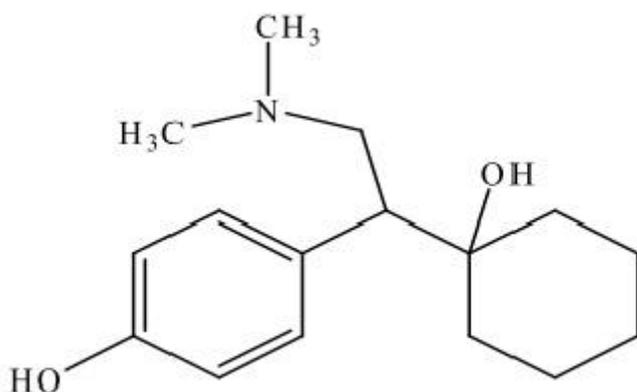


Figura 1 – Estrutura química da desvenlafaxina. Adaptado de (Patgar *et al.*, 2017).

5.1.2. Farmacocinética

A desvenlafaxina é um metabolito ativo da venlafaxina, e segura e tolerável em adultos e tem poucos efeitos adversos. Tem uma cinética linear e proporcional à dose. Os restantes dados da farmacocinéticas encontram-se descritos na Tabela 1 (Nichols *et al.*, 2018; Kornstein *et al.*, 2014).

Tabela 1 – Parâmetros Farmacocinéticos da desvenlafaxina, dados obtidos de (Nichols *et al.*, 2018; Kornstein *et al.*, 2014).

Dose	5-100mg
Semi-vida	11 horas
Tempo para concentração máxima	7,5 horas
Biodisponibilidade oral absoluta	80%
Ligação às proteínas	30%
Interação com alimentos	Sem interação
Metabolização	É metabolizado por conjugação e, em menor grau, por oxidação através do CYP3A4
Eliminação	19% excretada pela via urinária na forma conjugado 45% fármaco eliminado inalterado

Abreviaturas: CYP, citocromo

5.1.3. Efeitos adversos

O efeito adverso mais frequente foi a náusea, sendo também identificados; tonturas, sonolência, boca seca, obstipação, sendo que os efeitos adversos aumentam com o aumento da dose (Lourenco and Kennedy, 2009).

5.1.4. Ensaios clínicos fase III

Na Tabela 2, os estudos demonstram que a desvenlafaxina nas doses de 50 a 100mg é geralmente segura e bem tolerada, no entanto a sua eficácia em relação ao placebo nem sempre obteve resultados estatisticamente significativos de melhoria, principalmente na avaliação através da escala de avaliação de Hamilton. Esse resultado pode ser devido a vários fatores; como o efeito placebo, os pacientes mesmo a tomar placebo pensam que estão a tomar realmente um medicamento para os tratar e sendo este um transtorno mental é natural que apresentem melhorias o que torna mais difícil saber se os resultados obtidos foram devido ao medicamento em estudo ou ao fator placebo; se os pacientes se encontrassem com uma depressão mais grave possivelmente obteríamos melhores resultados em relação ao placebo porque as melhorias seriam mais significativas; poderíamos também aumentar a dose da desvenlafaxina para verificarmos se os

resultados seriam melhores, mas também esperaríamos um aumento dos efeitos adversos. Analisando os ensaios clínicos verificou-se que o CGI-S no início do ensaio clínico de Boyer e colegas 2008 era mais elevado comparado com os outros 3 estudos analisados, podendo indicar que os pacientes no ensaio de Boyer e colegas 2008, apresentavam uma depressão mais grave no início do tratamento, o que levou a resultados significativos de melhoria em relação ao placebo nesse ensaio clínico. Nas escalas de avaliação secundárias tivemos na sua maioria, melhores resultados em relação ao placebo. Desvenlafaxina 50mg e 100mg apresentou significativamente menos efeitos adversos quando comparado com duloxetina. Após a análise dos estudos da desvenlafaxina, verificou-se que as reações adversas mais comuns durante o tratamento foram náusea, tonturas, insónia, obstipação e fadiga.

Tabela 2 – Ensaios clínicos de fase III com a desvenlafaxina.

Autor/ Ano publicação	(Liebowitz <i>et al.</i> , 2008)	(Boyer <i>et al.</i> , 2008)	(Tourian <i>et al.</i> , 2009)	(Liebowitz <i>et al.</i> , 2013)
Tipo de estudo	Randomizado duplo-cego, controlado por placebo, dose fixa.	Randomizado duplo-cego, controlado por placebo, dose fixa.	Randomizado duplo-cego, controlado por placebo, dose fixa.	Randomizado duplo-cego, controlado por placebo, dose fixa.
Crítérios de inclusão no estudo	Idade \geq 18 anos HAM-D17 \geq 20 HAM-D17 item 1 \geq 2 CGI-S \geq 4	Idade \geq 18 anos HAM-D17 \geq 20 HAM-D17 item 1 \geq 2 CGI-S \geq 4	Idade \geq 18 anos HAM-D17 \geq 20 HAM-D17 item 1 \geq 2 CGI-S \geq 4	Idade \geq 18 HAM-D17 \geq 20 HAM-D17 item 1 \geq 2 CGI-S \geq 4
Duração do ensaio	8 semanas	8 semanas	8 semanas	8 semanas
Número pacientes no ensaio	N = 449 DVLX 50 mg N = 151; 100 mg N =148; Placebo N = 150	N = 483 DVLX 50 mg N = 164; 100 mg N = 158; Placebo N=161	N=638 DVLX 50mg N = 148 100mg N = 150; Duloxetina 60mg N = 157 Placebo N = 161	N=673 DVLX 10mg N =226; 50mg N= 224 Placebo N = 223
Dose testada	50-100mg/dia	50-100 mg/dia	50-100 mg/dia	10-50 mg/dia

Escalas de avaliação	HAM-17 CGI-S	HAM-17 CGI-I MADRS SDS	HAM-17 MADRS CGI-S	HAM-17 MADRS CGI-S SDS
Resultados Principais	DVLX 50 e 100 mg foram geralmente seguras e bem toleradas. A dose de 50mg foi eficaz para o tratamento do TDM. A DLVX 100mg não demonstrou resultados suficientes na medida primária em relação ao placebo, mas foi eficaz nas medidas secundarias	DVLX 50 e 100mg foi segura e bem tolerada, estatisticament e eficazes em relação ao placebo Todas as medidas secundarias deram igualmente resultados estatisticament e significativos em relação ao placebo	No presente a estudo a DVLX falhou em atingir a eficácia em relação ao placebo estudo.	DVLX 10 e 50mg foi geralmente seguro e bem tolerado. A desvenlafaxin a 10 mg e 50 mg não demonstrou ser mais eficaz do que o placebo na eficácia primária. O estudo sugere que DVLX abaixo de 50mg não é eficaz para o tratamento da depressão.

Abreviaturas: N, número total de casos; DVLX, desvenlafaxina; MADRS, Escala de classificação de Montgomery-Åsberg; HAM-D17, Escala de classificação de 17 itens de Hamilton; SDS, Escala de incapacidade de Sheehan; CGI-S, Escala Clínica Global de Impressão - Gravidade

5.2. Levomilnaciprano

5.2.1. Mecanismo de ação

Este fármaco é um inibidor da recaptção de serotonina e norepinefrina com diferenças na potência para os respectivos transportadores, resultando em diferenças clínicas. O levomilnaciprano (Figura 2) de libertação prolongada (LP) é um enantiómero relativamente mais ativo do milnaciprano racémico, com maior potência (duas vezes maior) para a inibição da recaptção da norepinefrina do que da serotonina. Foi

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

desenvolvida uma formulação de liberação prolongada para permitir a toma uma vez ao dia, melhorando assim a adesão ao tratamento por parte do paciente (Chen *et al.*, 2014).

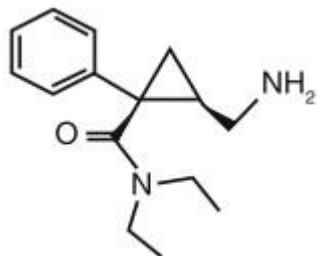


Figura 2 – Estrutura química do levomilnaciprano. Adaptado de (Chen *et al.*, 2014).

5.2.2. Farmacocinética

A farmacocinética do levomilnaciprano é proporcional à dose, e com um envolvimento menor de outras vias no sistema CYP450. Os restantes dados da farmacocinéticas encontram-se na Tabela 3 (Chen *et al.*, 2015a).

Tabela 3 – Dados Farmacocinéticos do Levomilnaciprano, dados obtidos de (Chen *et al.*, 2015b).

Parâmetros	
Dose	40-120mg
Semi-vida	12 horas (com prolongamento em pacientes com insuficiência renal)
Tempo para concentração máxima	6 a 8 horas
Biodisponibilidade oral absoluta	92%
Ligação às proteínas	22%.
Interação com alimentos	Sem interação
Metabolização	CYP3A4
Eliminação	58% Inalterado O principal metabolito do levomilnaciprano recuperado na urina é N-desetil levomilnaciprano (18% do total)

Abreviaturas: CYP, citocromo

5.2.3. Efeitos adversos

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

Ensaio clínico de segurança revelaram que a maioria dos pacientes com TDM tolerou bem e não apresentou efeitos adversos importantes ao levomilnaciprano. Os efeitos adversos mais comuns do levomilnaciprano LP com uma frequência pelo menos duas vezes superior ao placebo foram hiperidrose, obstipação, diarreia, taquicardia, palpitações e hipertensão (Montgomery *et al.*, 2013).

Ensaio clínico de avaliação do risco do uso de levomilnaciprano LP não foram associados a um aumento do risco de ideias suicidas ou comportamento suicida em adultos com TDM que não estavam em risco de suicídio antes do tratamento. A incidência de efeitos adversos relacionados com ideias suicidas foi semelhante entre os grupos com placebo e levomilnaciprano (Thase *et al.*, 2017).

5.2.4. Ensaio Clínico de fase III

Na Tabela 4, os ensaios clínicos demonstram que o levomilnaciprano nas doses de 40, 80 e 120mg é geralmente seguro e bem tolerado, e a sua eficácia em relação ao placebo na maioria dos ensaios obteve resultados estatisticamente significativos, na avaliação através da escala de avaliação de MADRS.

No ensaio de Gommoll e colegas 2014, não se obteve melhoria significativa em relação ao placebo, contudo isso pode ser explicado pelo facto de nesse ensaio o valor final de MADRS do placebo foi superior em relação ao MADRS do placebo dos outros estudos (Gommoll *et al.*, 2014). O facto de nesse mesmo estudo um dos critérios aceite ter sido diagnósticos de depressão com uma duração curta (mais de 4 semanas) pode ter levado a que a população em estudo fosse mais heterogénea com presença de pacientes com depressão ativa durante mais ou menos tempo. E, ainda, o facto de o ensaio ser com uma dose variável onde os investigadores poderiam aumentar ou diminuir a dose se achassem adequado, também pode ter influenciado negativamente os resultados finais.

Após a análise dos estudos do levomilnaciprano, verificou-se que as reações adversas mais comuns durante o tratamento foram: náusea, dor de cabeça, boca seca, hiperidrose, obstipação, aumento do ritmo cardíaco e alterações erécteis. Segundo estes ensaios os efeitos adversos não foram importantes na avaliação da segurança, contudo atendendo que existem fármacos com mecanismos de ação semelhantes o facto de este poder

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

provocar taquicardia e hipertensão é de considerar o risco/benefício se será uma boa opção no tratamento do TDM.

Tabela 4 – Ensaio clínico de Fase III com o levomilnaciprano.

Autor/ Ano publicação	(Asnis <i>et al.</i> , 2013)	(Bakish <i>et al.</i> , 2014)	(Sambunaris <i>et al.</i> , 2014)	(Gommoll <i>et al.</i> , 2014)
Tipo de estudo	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, dose fixa.	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, dose fixa.	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, dose flexível.	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, dose flexível.
Duração do ensaio	8 semanas	8 semanas	8 semanas	8 semanas
Crterios de inclusão no estudo	≥18 e ≤65 anos Episódio ≥ 8 semanas MADRS ≥ 30	≥18 e ≤75 anos Episódio ativo entre 6 e 12 meses MADRS ≥ 26 CGS-I ≥ 4	≥18 e ≤80 anos Episódio > 4 semanas MADRS ≥ 30	≥18 aos ≤80 anos Episódio > 4 semanas MADRS ≥ 30
Número Pacientes	N =713 LVM LP 40 mg = N 181; 80 mg = N 181; 120 mg= N 183; placebo=N 179	N=557 LVM LP 40 mg = N 185; 80 mg = N 187; placebo=N 185	N=442 LVM LP N=222; placebo= N 220	N=357 LVM LP N =175; placebo=N 182
Dose Testada	40-80-120 mg/dia	40-80 mg/dia	40-120 mg/dia	40-120 mg/dia
Escalas de avaliação	HDRS17 MADRS SDS	MADRS SDS CGI-S	MADRS SDS	HDRS17 MADRS SDS
Resultados Principais	LVM foi significativamente mais eficaz em todas as doses do que Placebo para reduzir o MADRS	LVM foi significativamente mais eficaz que o Placebo na alteração da pontuação total MADRS	LVM foi significativamente mais eficaz que o Placebo na alteração da pontuação total MADRS	O resultado do LVM em relação ao placebo não foi estatisticamente Significante na pontuação do

	no final do estudo			(MADRS)
--	--------------------	--	--	---------

Abreviaturas: N, número total de casos; LVM, levomilnaciprano; MADRS, Escala de classificação de Montgomery-Åsberg; HDRS17, Escala de classificação de 17 itens de Hamilton; SDS, Escala de incapacidade de Sheehan; CGI-S, Escala Clínica Global de Impressões – Gravidade

5.3. Vilazodona

5.3.1. Mecanismo de ação

A vilazodona (Figura 3) tem atividade por inibição seletiva da recaptação de serotonina através do bloqueio do SERT e é um agonista parcial no 5-HT_{1A} (Garcia-Garcia *et al.*, 2016).

Existem recetores 5-HT_{1A} pré- e pós-sinápticos com ações opostas em relação à 5-HT. Os recetores 5-HT_{1A} pré-sinápticos quando estimulados, abrem os canais de potássio, causando hiperpolarização da membrana celular, essa ativação causa diminuição na secreção de serotonina, enquanto que nos recetores pós-sinápticos ocorre exatamente o contrário, nos recetores pós-sinápticos, a sua ativação causa secreção de serotonina. Quando a vilazodona, é administrada, vão ocorrer os dois mecanismos de ação ao mesmo tempo, por um lado os transportadores de serotonina são bloqueados, causando um aumento da 5-HT na fenda sináptica, esse aumento vai desencadear o mecanismo de retroalimentação negativo pelos recetores 5-HT_{1A} pré-sinápticos, levando à diminuição da secreção de 5-HT mas por outro lado a vilazodona, atua com agonista parcial dos recetores 5HT_{1A} o que faz com que não haja uma ativação excessiva da inibição da serotonina mediada por recetores 5-HT_{1A} pré-sinápticos, uma vez que sendo agonista parcial a ativação é mais fraca. No entanto, existe uma diminuição da ação terapêutica da vilazodona provocado por este mecanismo de retroalimentação negativo, mas essa diminuição seria maior se não existisse esse segundo mecanismo de ação. A eficácia da retroalimentação negativa do 5-HT_{1A} torna-se menos acentuada após o tratamento de longo prazo com vilazodona, que se acredita ser mediado pela dessensibilização do 5-HT_{1A} dos recetores pré-sinápticos. A dessensibilização eventualmente leva a uma recuperação da libertação de 5-HT, e conseqüentemente, a um aumento da 5-HT extracelular e conseqüentemente a um melhor efeito terapêutico da vilazodona. A ativação dos recetores pós-sinápticos 5-HT_{1A} aumenta a libertação de dopamina, o que

pode contribuir para a redução de efeitos colaterais sexuais relacionados com a vilazodona (Sahli *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2016).

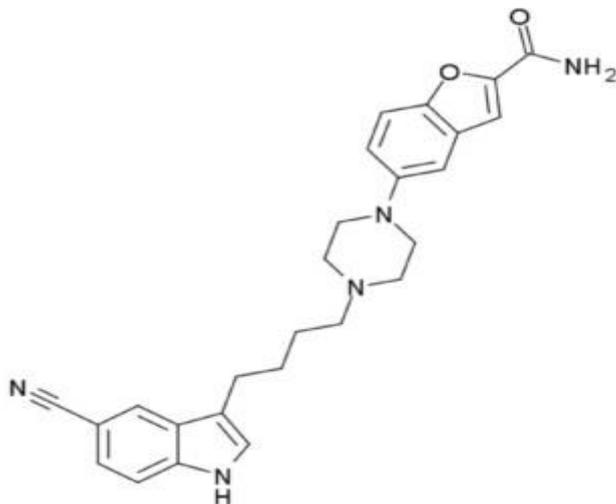


Figura 3 – Estrutura química da vilazodona. Adaptado de (Lee *et al.*, 2020).

5.3.2. Farmacocinética

A vilazodona tem uma atividade farmacocinética proporcional à dose (Wang *et al.*, 2015). A vilazodona é extensamente metabolizada pelas enzimas CYP hepáticas. Os restantes dados da farmacocinéticas encontram-se na tabela 5 (Iranikhah *et al.*, 2012).

Tabela 5 – Parâmetros Farmacocinéticos da vilazodona, dados obtidos de (Iranikhah *et al.*, 2012).

Parâmetros	
Dose	5-80mg
Semi-vida	25 horas
Tempo para concentração máxima	4 a 5 horas
Biodisponibilidade oral absoluta	72% quando ingerido com alimentos
Ligação às proteínas	96-99%
Interação com alimentos	Administrado com alimentos
Metabolização	principalmente CYP3A4, secundariamente CYP2C19 e CYP2D6

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

Eliminação	(1%) inalterada na urina, (2%) inalterada nas fezes, o restante é excretado sob a forma de metabolitos
------------	--

5.3.3. Efeitos adversos

De acordo com estudos realizados em pacientes com TDM, os efeitos adversos gerais mais frequentes foram gastrointestinais como diarreia, náusea e vômito o que faz todo o sentido, porque tendo em conta que o mecanismo de ação é um agonismo parcial do recetor 5HT_{1A} e sabendo que este recetor se encontra fortemente presente no trato gastrointestinal é com naturalidade que estes efeitos adversos surjam (Gershon and Tack, 2007). Outro efeito adverso foi a dor de cabeça. A maioria dos efeitos adversos foram de intensidade leve a moderada. Efeitos adversos associados a função cognitiva foi relatada por quatro pacientes no grupo da vilazodona e dois pacientes no grupo placebo. Todos os efeitos adversos relacionados com as funções sexuais foram leves ou moderados em termos de intensidade, e nenhum tratamento foi descontinuado devido a disfunção sexual (Wang *et al.*, 2016).

5.3.4. Interações medicamentosas

A administração simultânea de vilazodona e cetoconazol (um inibidor do CYP3A4) resultou num aumento da exposição à vilazodona (42% - 51%), enquanto a administração simultânea de vilazodona e carbamazepina (um indutor do CYP3A4) resultou na diminuição da exposição à vilazodona (45%). Estes resultados sugerem que a dose de vilazodona não deve exceder 20 mg quando administrada em combinação com inibidores fortes do CYP3A4; quando a vilazodona é administrada simultaneamente com inibidores moderados do CYP3A4, a dose deve ser reduzida para 20 mg em pacientes com efeitos adversos intoleráveis. Além disso, o aumento da dose diária de vilazodona até duas vezes, não excedendo um máximo de 80 mg, deve ser considerado quando é administrado em combinação com indutores fortes do CYP3A4 (Boinpally *et al.*, 2015). Devido ao mecanismo de ação da vilazodona e o seu efeito no aumento da libertação extracelular de 5-HT, vários medicamentos não devem ser tomados com a vilazodona, como por exemplo IMAOs, ISRSs, buspirona, tramadol, triptanos e triptofano (precursor de 5-HT). A

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

combinação de vilazodona com 5-HT e estimulantes é contraindicada. A vilazodona e os IMAOs não podem ser administrados em simultâneo, se for necessário administrar um IMAO é necessário parar com a administração de vilazodona e aguardar pelo menos 14 dias para garantirmos que esta foi eliminada e só depois iniciar a toma do IMAO. O uso de ISRSs e substâncias antipsicóticas ou ISRNs pode causar reações semelhantes ao síndrome neuroléptico maligno fatal ou síndrome 5-HT (Wang *et al.*, 2016; Sahli *et al.*, 2016)

5.3.5. Ensaios clínicos de fase III e IV

Na Tabela 6, os ensaios clínicos demonstram que a vilazodona nas doses de 20 e 40 mg é geralmente segura e bem tolerada, e a eficácia em relação ao placebo em ensaios de curta duração demonstrou resultados estatisticamente significativos e foi associado a melhoras significativamente maiores nos sintomas de depressão, conforme medido pela escala primária pela pontuação total MADRS, e secundárias, nomeadamente nos resultados de CGI-S em relação ao placebo o que sugere que o tratamento com vilazodona foi associado à redução da gravidade da global da doença.

Em relação ao estudo de longa duração com vilazodona, esta foi igualmente bem tolerada, mas não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre a dose de vilazodona e o placebo para a mudança da linha de base na pontuação total de MADRS ou pontuação CGI-S, no final do período duplo-cego. Este resultado não era esperado pois nos pacientes tratados com placebo em relação aos tratados com vilazodona era esperado que a recidiva fosse superior e não semelhante. Como o objetivo era avaliar o tempo de recaída entre o placebo e a vilazodona o estudo não mostrou diferenças entre os grupos de tratamento. Um fator que pode ter contribuído para a falta de diferença significativa no parâmetro de eficácia da recidiva foi a elevada resposta à vilazodona durante o tratamento aberto. A taxa bruta de pacientes com recidiva durante o período em análise foi semelhante entre os grupos de tratamento (placebo = 12,6%; vilazodona 20 mg / dia = 11,4%; vilazodona 40 mg / dia = 13,4%), contudo são valores relativamente baixos de recaída, o que embora não demostre melhorias em relação ao placebo demonstra melhorias em relação a outros antidepressivos.

As reações adversas mais comuns e com diferença significativa em relação ao placebo, foram geralmente leves e transitórios e incluem náuseas, diarreia e não interferiram com a continuação do tratamento para a maioria dos pacientes. Um dado importante é que

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

praticamente não existiu nenhuma reação adversa relacionada com a função sexual o que já era esperado tendo em conta o mecanismo de ação da vilazodona. Estes estudos apoiam a eficácia, segurança e tolerabilidade observadas nos estudos principais e reforçam o possível uso da vilazodona como uma importante opção de tratamento para adultos com TDM.

Tabela 6 – Ensaio clínicos de fase III e IV com a vilazodona.

Autor/ Ano publicação	(Croft <i>et al.</i> , 2014)	(Gommoll <i>et al.</i> , 2015)	(Mathews <i>et al.</i> , 2015)	(Durgam <i>et al.</i> , 2018)
Tipo de estudo	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, dose fixa.	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, dose fixa.	Multicentro Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, controlo ativo dose fixa.	Multicentro Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, dose fixa
Duração do ensaio	8 semanas	8 semanas	10 semanas	28 semanas
Crítérios de inclusão	Idade $18 \geq$ e ≤ 70 anos Duração do episódio ≥ 8 semanas e ≤ 12 meses; MADRS ≥ 26	HAMA pontuação total ≥ 20 , itens HAMA 1 e 2 ≥ 2 , CGI-S ≥ 4	Idade $18 \geq$ e ≤ 70 anos Duração do episódio ≥ 8 semanas e ≤ 12 meses; MADRS ≥ 26	Idade $18 \geq$ e ≤ 70 anos MADRS ≥ 12 no final do ensaio aberto
Número Pacientes	N=557 Vilazodona 40 mg = N 185; placebo=N 185	N=667 Vilazodona 20mg N =223; 40mg N=223 placebo=N 221	N =1138 Vilazodona 20 mg = N 288; 40 mg = N 287; Citalopram 40 mg= N 282; placebo=N 281	N=564 Vilazodona 20mg N=185; Vilazodona 40mg N =187 placebo= N 192

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

Dose testada	40mg/dia	20-40 mg/dia	20-40 mg/dia	20-40 mg/dia
Escalas de avaliação	MADRS GSI-S GSI-I HAMA	HAMA HDRS17 GSI-S GSI-I	MADRS CGI-S CGI-I HAMA	MADRS SDS
Resultados Principais	vilazodona foi geralmente bem tolerada, a vilazodona foi significativamente superior em relação ao placebo no resultado de eficácia primária e secundária	Dose de 40mg demonstrou eficácia e melhoria estatisticamente significativa na pontuação total de HAMA em comparação com placebo; a diferença para o grupo de 20 mg em comparação placebo não foi estatisticamente significativa.	Doses de vilazodona 20 e 40 mg dia foram significativamente superiores ao placebo na medida de eficácia primária, alteração na pontuação total de MADRS e nas medidas secundárias	Não houve diferença significativa entre o grupo vilazodona e o grupo placebo para o tempo até a primeira recaída

Abreviaturas: N, número total de casos; MADRS, Escala de classificação de Montgomery-Åsberg; HDRS17, Escala de classificação de 17 itens de Hamilton; SDS, Escala de incapacidade de Sheehan; CGI-S Escala Clínica Global de Impressões – Melhoria; CGI-I Escala Clínica Global de Impressões - Gravidade

6. Novas abordagens e consequentemente novos mecanismos de ação

Os tratamentos farmacológicos atualmente existentes baseiam-se principalmente na ação sobre as monoaminas, principalmente 5-HT e NE, bloqueando o seu metabolismo ou os seus transportadores, aumentando a quantidade de 5-HT e NE disponível. No entanto, esses tratamentos manifestam vários fatores que necessitam de ser ultrapassados, como o tempo para o início do efeito, que normalmente é longo, podendo demorar várias semanas para o doente começar a sentir melhorias, existindo ainda um número muito significativo de pacientes que não respondem favoravelmente ao tratamento com estes fármacos e, ainda, o facto destes fármacos estarem associados a muitos efeitos adversos (Rush *et al.*, 2006).

Atendendo a todas as consequências tanto do ponto de vista pessoal como económico, é da máxima importância que o tratamento da depressão seja mais rápido e eficaz em relação ao que acontece com os fármacos atualmente disponíveis. É necessário quebrar com o passado e procurar novas respostas para a depressão, mas para isso acontecer é necessário compreender melhor a doença, deixar de se focar só na farmacologia das monoaminas e seguir novas abordagens farmacológicas.

Embora o mecanismo da depressão ainda não seja totalmente conhecido as investigações começam a fornecer evidências de que a depressão está associada à atrofia de neurónios em regiões cerebrais corticais e límbicas que controlam o humor e a emoção. Este conhecimento direcionou as pesquisas para novos fármacos que atuem ou modulem o sistema glutamatérgico. Foi com esta procura que surgiram estudos como uma nova substância, com um mecanismo de ação totalmente diferente que não se foca nas monoaminas, mas sim num antagonismo do recetor NMDA, como é a esquetamina. Os investigadores verificaram que a esquetamina aumenta rapidamente as conexões sinápticas, produzindo um efeito muito rápido na melhoria dos sintomas da depressão mesmo em pacientes resistentes ao tratamento da depressão (TDR) (é definido com uma resposta inadequada a dois ou mais antidepressivos com dosagem e duração adequadas na subpopulação de pacientes com TDM) (Gerhard *et al.*, 2016).

Para compreender o complexo, e não definitivo mecanismo de ação da esquetamina é necessário ter algumas noções sobre certas substâncias que desempenham funções

importantes no nosso sistema nervoso, entre as quais o glutamato, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e ainda a proteína cinase mTOR.

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no Sistema Nervoso Central e participa em muitas sinalizações celulares excitatórias envolvidas em fenómenos plásticos ligados á indução e eliminação sináptica. O glutamato atua em recetores específicos localizados na superfície da membrana celular. Estes recetores são classificados de acordo com as suas propriedades farmacológicas e funcionais, e estão divididos em dois grupos: os recetores ionotrópicos (NMDA, AMPA) que são aqueles que quando ativados tornam-se permeáveis ao sódio e cálcio, e os recetores metabotrópicos (Du *et al.*, 2016).

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é um fator de crescimento que regula a formação de sinapses e plasticidade sináptica no sistema nervoso central, o crescimento de neurites e conexões neuronais funcionais (Autry and Monteggia, 2012).

Os recetores AMPA são ativados pelo glutamato e são os principais responsáveis pela transdução da neurotransmissão sináptica rápida no cérebro sendo alvos para múltiplas vias de sinalização que regulam a plasticidade sináptica. Eles são expressos predominantemente na membrana neuronal pós-sináptica e desempenham um papel na neurotransmissão excitatória rápida na rede cerebral (Derkach *et al.*, 2007; Hanada, 2020) A ativação da proteína cinase mTOR leva à síntese local de proteínas nas sinapses, resultando na produção das proteínas necessárias para a formação, maturação e função de novas sinapses (Park *et al.*, 2014). A função mTOR é influenciada pelas atividades dos recetores e canais de superfície neuronal, incluindo recetores (NMDA), (AMPA), (BDNF) e recetores dopaminérgicos e metabotrópicos de glutamato. mTOR atua como um elo de convergência desses recetores (Hoeffler and Klann, 2010). A mTOR estimula ainda a produção de BDNF e aumenta a plasticidade cerebral por meio do crescimento dendrítico e transmissão sináptica aprimorada. A rápida ação via ativação de mTOR, desempenha um papel fundamental nos mecanismos que envolvem efeitos antidepressivos sendo que o papel da sinalização de mTOR nos efeitos antidepressivos da esquetamina foi apoiado por sucessivos estudos pré-clínicos e clínicos (Duman *et al.*, 2016).

6.1. Esquetamina

6.1.1. Mecanismo de ação

A esquetamina (enantiômero S da cetamina), tem uma afinidade para o recetor NMDA três vezes mais potente do que o enantiômero R da cetamina. A esquetamina é um antagonista do recetor do glutamato o N-metilo-D-aspartato (NMDA), (Moaddel *et al.*, 2013). Será focada a esquetamina uma vez que a sua atividade terapêutica na depressão é superior cetamina R. A esquetamina demonstrou ser eficaz no tratamento da depressão existindo vários ensaios clínicos, ressaltando a importância do mecanismo de ação diferente da esquetamina em relação á grande maioria dos antidepressivos no tratamento de TDM (Rotroff *et al.*, 2016).

O mecanismo de ação específico da esquetamina na depressão não é totalmente conhecido, pensa-se que a esquetamina, é um antagonista não seletivo e não competitivo que atua bloqueando o recetor NMDA nos interneurónios GABA. O recetor NMDA encontra-se aberto permitindo que a esquetamina entre e se ligue, uma vez ligada a esquetamina leva a um bloqueio da atividade do canal, levando a uma libertação de glutamato para a fenda sináptica. Este neurotransmissor por sua vez se liga ao recetor do ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiônico (AMPA) estimulando-o, causando despolarização e ativação de canais de Ca^{2+} , levando à libertação de BDNF e á ativação de uma cascata de reações intracelulares que conduz a sinalização do alvo mamífero da rapamicina (mTOR), levando ao aumento da síntese de proteínas necessárias para a maturação e formação de sinapses, aumentando assim a sinalização neurotrófica que restaura a função sináptica, levando ao aumento das sinapses, ajudando assim a tratar a depressão. Os efeitos rápidos da esquetamina, evidentes uma semana após o início do tratamento, estão provavelmente relacionados ao seu efeito no aumento do número de sinapses, que podem levar ao desaparecimento de pensamentos negativos e a prevenção de espirais negativas de pensamentos depressivos (Duman *et al.*, 2016).

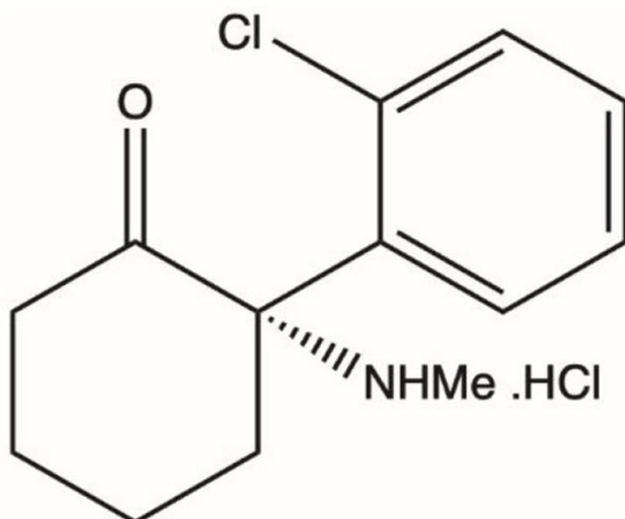


Figura 4 - Estrutura química da esquetamina, retirado de (Salahudeen *et al.*, 2020)

6.1.2. Farmacocinética

A via intravenosa é a mais usada para administrar esquetamina, no entanto para que a esquetamina possa ser utilizada em maior escala é necessária uma via que não envolva as técnicas e o pessoal especializado que a via intravenosa obriga. Foi então desenvolvida uma via que permite o uso mais amplo da esquetamina em ambientes não clínicos e com efeito terapêutico rápido, a via nasal. Os dados de farmacocinética da via nasal foram obtidos encontram-se na Tabela 7 (Salahudeen *et al.*, 2020).

Tabela 7 – Parâmetros farmacocinéticos da esquetamina (Salahudeen *et al.*, 2020).

Parâmetros	Via Nasal
Semi-vida	7 a 12 horas
Tempo para concentração máxima	20 a 40 min
Biodisponibilidade inalatória	48%
Ligação às proteínas	43 a 45 %
Metabolização	78% metabolizada pelo CYP3A4 e 2B6 a esnorketamina
Eliminação	Urinaria - 78% sob a forma de metabolitos

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

Através de uma meta-análise foi possível avaliar as reações adversas mais comuns, os níveis de segurança e as interações medicamentosas da esquetamina (Salahudeen *et al.*, 2020).

6.1.3 Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais observados com incidência de pelo menos o dobro em relação ao placebo da esquetamina são tonturas, sedação, náusea, vertigem, ansiedade, hipoestesia, letargia, vômitos, hipertensão (a esquetamina intranasal foi associada a um aumento transitório de 7-9 mmHg na pressão arterial sistólica e de 4-6 mmHg na pressão arterial diastólica) e dissociação. Os pensamentos suicidas diminuíram significativamente com uma dose de esquetamina de 84 mg em 4 horas, mas não em 24 horas ou 25 dias.

Num estudo aberto, de longo prazo e multicêntrico com a esquetamina (SUSTAIN-2) teve como objetivo principal avaliar a segurança a longo prazo da esquetamina em 603 pacientes que responderam durante uma fase de indução de 4 semanas. Pelo menos um efeito adverso foi relatado entre 86% dos participantes do estudo durante a fase de manutenção. Um total de 68 efeitos adversos graves foram relatados em 6,9% dos pacientes, além de duas mortes relatadas durante a fase de manutenção; um devido a insuficiência cardíaca e respiratória aguda e outro devido a suicídio. Os investigadores afirmaram que ambas as mortes foram consideradas duvidosamente relacionadas ou não relacionadas com a esquetamina. Outro estudo de fase III relatou que os efeitos adversos (dissociação, vertigem, disgeusia, tontura e náusea) apareceram logo após a administração e foram resolvidos 1,5 h após a administração.

As propriedades opióides da esquetamina precisam ser melhor avaliadas quando se considera a melhor forma de usá-la com segurança. Por causa do potencial de dependência por meio da libertação endógena de opióides, o uso de esquetamina em ambientes não médico precisa de monitoramento próximo e avaliação adicional para prevenir o abuso ou uso indevido do fármaco. Após a administração de esquetamina intranasal, os pacientes podem apresentar dissociação e sedação significativas rapidamente, o que pode contribuir para o abuso. Atualmente, existem dados limitados de segurança a longo prazo e não há dados publicados sobre o risco de abuso ou uso indevido da esquetamina, quando usada no tratamento da depressão.

Recomenda-se cuidado ao conduzir após receber esquetamina, devido ao potencial de efeitos colaterais dissociativos e sedativos.

6.1.4. Interações medicamentosas

Em termos de interações medicamentosas, os depressores do sistema nervoso central (benzodiazepínicos, opioides, álcool) podem aumentar a sedação, enquanto os psicostimulantes (anfetaminas, modafinil, metilfenidato, armodafinil) e inibidores da monoaminoxidase (selegilina, fenelzina) podem induzir hipertensão.

6.1.5. Ensaios clínicos de fase III

Na Tabela 8, no ensaio clínico de Fedgchin e colegas, são vários os fatores que podem ter contribuído para a falta de significância estatística para a esquetamina 84 mg mais antidepressivo, como a taxa de saída no grupo de esquetamina 84 mg mais antidepressivo foi 3 vezes maior em comparação com os outros grupos de tratamento, com muitos pacientes retirando-se após a primeira dose (56 mg) (Fedgchin *et al.*, 2019). É expectável que as taxas de resposta e remissão mais altas observadas no grupo de antidepressivo mais placebo possam refletir a alta expectativa do paciente de receber um novo medicamento. O resultado da escala de avaliação primária e as principais escalas de avaliação secundários favoreceram numericamente os grupos de esquetamina mais antidepressivo em relação ao grupo de antidepressivo mais placebo. O efeito do tratamento para ambos os grupos de tratamento de esquetamina mais antidepressivo neste estudo excedeu o que foi observado e considerado clinicamente significativo com antidepressivos aprovados quando comparado com placebo.

No ensaio clínico de Daly e colegas o objetivo principal foi avaliar em pacientes com TDM em remissão estável ($MADRS \leq 12$) e resposta estável (redução MADRS em 50% em relação á linha de base) tratados com esquetamina em spray mais antidepressivo oral, e esperando obter melhores resultados comparativamente ao tratamento com placebo mais antidepressivo oral (Daly *et al.*, 2019). O ensaio é constituído por 5 fases; na fase inicial (triagem e observação) com duração de 4 semanas, onde os pacientes se encontravam a receber um antidepressivo oral, os que não obtiveram resposta e eram elegíveis para a fase II, continuaram em estudo com mudança do antidepressivo oral mais a introdução do spray nasal de esquetamina 2 vezes por semana (56 ou 84mg); na fase III (otimização) mantiveram-se apenas os pacientes com redução no MADRS na linha de base de 50%, e entraram para o estudo novos pacientes duplamente cegos com a mesma

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

classificação no MADRS, e esta fase teve a duração de 12 semanas, foi avaliado no final os que atingiram um MADRS menor ou igual a 12 prosseguiram para a fase IV (manutenção), com a análise da fase III obtemos pacientes com remissão estável e resposta estável e foram estes que foram randomizados. E a fase V (acompanhamento) teve a duração de 2 semanas. O tratamento com placebo na fase de manutenção foi aproximadamente de 10 semanas, ou seja, quase metade do tempo da duração do tratamento com spray nasal de esquetamina mais antidepressivo, tal facto pode ser explicado por que um dos efeitos adversos mais frequentes é a dissociação com o passar das semanas podem concluir pelos investigadores e mesmo pelos pacientes que se trata do grupo de placebo e levar ao fim do mesmo. Os resultados obtidos foram de encontro ao objetivo pois o spray nasal de esquetamina para prevenção de recaídas em pacientes com transtorno depressivo resistente ao tratamento o tratamento contínuo com esquetamina mais antidepressivo demonstrou superioridade clinicamente significativa e estatisticamente significativa em comparação com antidepressivo e placebo no atraso da recaída em pacientes que alcançaram remissão estável ou resposta.

No estudo de Wajs e colegas a evolução do MDARS foi bastante positiva, o que nos pode levar a assumir que terá eficácia no tratamento de pacientes resistentes ao tratamento com antidepressivos, este estudo tinha como objetivo demonstrar a segurança e tolerância ou num estudo de prazo longo e foi conseguido pois a maioria dos efeitos adversos relacionados com a esquetamina não foram clinicamente relevantes, foram transitórios e resolvidos no dia da administração(Wajs *et al.*, 2020),. Não houve indicação de abuso da esquetamina.

Quanto às limitações do ensaio clínico, estas foram principalmente o não uso de um grupo controlo, e também o uso de pacientes com depressões moderadas a graves os resultados tendem a ser mais significativos no que diz respeito á evolução do MADRS.

TABELA 8 – Ensaios clínicos de esquetamina de Fase III.

Autor/ Ano publicação	(Fedgchin <i>et al.</i> , 2019)	(Daly <i>et al.</i> , 2019)	(Wajs <i>et al.</i> , 2020)
Tipo de estudo	Multicentro Randomizado, duplo-cego, controlo ativo com placebo	Multicentro Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, Dose variável	Multicentro Randomizado, Estudo aberto Dose variável
Duração do ensaio	4 semanas	Duração variável Média 17,7 semanas entre os pacientes que alcançaram remissão estável e 19,4 semanas entre os pacientes que obtiveram resposta estável	Duração variável Média de 22,9 semanas
Crítérios de inclusão no estudo	Idade ≥ 18 e ≤ 64 anos. Depressão moderada a grave ou depressão com duração ≥ 2 anos MADRS ≥ 28	Idade ≥ 18 e ≤ 64 anos. Depressão moderada a grave ou depressão com duração ≥ 2 anos Sem resposta ≥ 2 ADOs MADRS ≥ 28	Idade ≥ 18 anos Diagnostico com TDM ou com episodio único depressão com duração ≥ 2 anos e sem resposta ≥ 2 ADOs MADRS ≥ 22
Número Pacientes	N = 346 Spray nasal de esquetamina 56mg+ADO = N 117; Spray nasal de esquetamina 84mg+ADO = N 116; Spray com placebo+ADO=N 113	N = 297 Remissão estável Spray nasal de esquetamina+ADO = N 90; Spray com placebo+ADO=N 86 Resposta estável Spray nasal de esquetamina+ADO oral = N 62; Spray com placebo+ADO=N 59	Fase Indução Spray nasal de esquetamina+ADO = N 779; Fase Manutenção com Spray nasal de esquetamina+ADO = N 603; Fase seguimento Spray nasal de esquetamina+ADO N = 357
Dose testada	56-84 mg	56-84 mg	28-56-84 mg
Escalas de avaliação	MADRS PHQ-9 SDS	MADRS CADSS	MADRS PHQ-9 SDS

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

	GAD-7 CGI-S		CGI-S
Resultados Principais	A esquetamina pareceu ser segura e tolerável, sem diferenças significativas na segurança e tolerabilidade entre as doses. Esquetamina 54 e 84mg não obteve resultados estatisticament e significativos em relação ao placebo.	O spray nasal com esquetamina + AD demonstrou superioridade clínica, estatisticamente significativa em comparação com antidepressivo e placebo	O spray nasal de esquetamina mais um novo ADO demonstrou segurança favorável a longo prazo e tolerabilidade quando administrado em tratamento intermitente de longo prazo (até 1 ano) em pacientes com TRD

Abreviaturas: N, número total de casos; ADO, antidepressivo oral; MADRS, Escala de classificação de Montgomery-Åsberg; CADSS, Escala de sintomas dissociativos avaliados; PHQ9, Questionário de Saúde do Paciente de 9 itens; SDS Escala de incapacidade de Sheehan; CGI-S Escala Clínica Global de Impressões - Gravidade; TRD, Depressão resistente ao tratamento.

7. Perspetivas futuras

A depressão é um transtorno mental e as ferramentas que temos ao nosso alcance estão longe de ser as ideais, são necessários avanços científicos na descoberta de novos mecanismos de ação e consequentemente desenvolvimento de novos fármacos. Mais ainda, e não menos importante é a evolução em termos de diagnóstico. São inúmeras as substâncias que fazem parte do nosso sistema nervoso e sabemos que a comunicação entre as diferentes partes do sistema nervoso faz-se por transmissão do impulso nervoso. Logo uma das formas que temos para medir o funcionamento do sistema nervoso é avaliar a condutividade elétrica, onde temos o eletroencefalograma (EEG) que é um método de monitoramento eletrofisiológico que é utilizado para registrar a atividade elétrica do cérebro ou o magnetoencefalografia (MEG) que é uma técnica de deteção do campo magnético produzido por correntes elétricas que existem naturalmente no cérebro. Estas técnicas são mais utilizadas para identificar possíveis alterações como a epilepsia, mas se conseguissem melhorar ou descobrir novas técnicas de avaliação da atividade cerebral que fossem mais específicas e sensíveis, talvez conseguíssemos direcionar melhor os medicamentos que temos atualmente disponíveis pois poderíamos identificar a área onde a comunicação esta diminuída.

Em termos de exploração de mecanismos de ação temos o glutamato, que tem um papel muito importante no tratamento da depressão levando ao aumento das sinapses. A esquetamina parece ter efeito terapêutico bastante promissor, contudo o facto de o tratamento ser feito principalmente pela via nasal e os dispositivos para esse efeito só permitirem uma aplicação, faz com que para cada tratamento, seja usado um dispositivo, o que torna o tratamento quase impraticável em termos económicos, são necessárias melhorias como por exemplo a inclusão de mais doses no mesmo aplicador para o preço do tratamento seja mais económico. A esquetamina possui um possível efeito dissociativo, por isso tem que ser em atenção a forma como esse medicamento é fornecido ao paciente. Em Portugal esse problema poderia ser ultrapassado com a classificação da esquetamina como psicotrópico que obrigaria a quem faz a medicação a ficar registado na dispensa na farmácia (quem toma, quem compra, morada) e pelo médico prescriptor (quantidade receitada corresponde á posologia necessária). Era importante descobrir a causa dos efeitos dissociativos da esquetamina e descobrir formas de os contornar tornando o medicamento mais seguro e torná-lo útil numa maior escala.

Revisão dos fármacos desvenlafaxina, levomilnaciprano, vilazodona e esquetamina.

A descoberta do que se pensa ser o mecanismo de ação da esquetamina abre novas linhas de abordagens em relação á pesquisa de novos fármacos, o que levou os investigadores a procurar outras substâncias que se pense, ter um mecanismo de ação envolvendo o glutamato. Um exemplo é o rapastinel que é um agonista do recetor N-metilo-D-aspartato, que foi bem tolerado, sem qualquer sinal de efeitos colaterais dissociativos ou psicotomiméticos, mas que falhou 3 ensaios clínicos de fase III, onde não conseguiu melhorias estatisticamente significativas nas medidas primárias e secundárias em relação ao placebo, mas permitiu a descoberta de novos mecanismos fisiológicos e pode levar á descoberta de novos fármacos capazes de ultrapassar os problemas do rapastinel. Outro exemplo da exploração do mecanismo da esquetamina são os estudos do outro enantiómero da cetamina, a arketamina que também se encontra em ensaios clínicos. Mais estudos com estas substâncias são necessários para avaliar se realmente estamos perante uma mudança significativa no tratamento da depressão.

8. Conclusão

Existe uma grande necessidade de novos medicamentos para o tratamento da depressão, contudo ainda são necessários avanços nesta área e serão necessários mais estudos. Novos fármacos serão importantes para tratar aqueles pacientes que, embora já tenham experimentado uma vasta variedade de fármacos, ainda não conseguiram atingir a remissão da sua depressão. Alguns dos principais problemas na descoberta de novos fármacos podem ser a falta de biomarcadores eficazes no diagnóstico da depressão, o que leva a alguma subjetividade nas conclusões e, ainda, o efeito placebo que torna mais difícil a interpretação dos resultados dos ensaios clínicos.

Todos os fármacos estudados apresentaram segurança, tolerância e eficácia durante o tratamento, no entanto na avaliação da eficácia em relação ao placebo os resultados não foram sempre estatisticamente significativos em todos os ensaios clínicos abordados.

Tendo em consideração que existem vários pacientes polimedicados a desvenlafaxina, usando apenas a via do CYP3A4, apresenta vantagens em relação à venlafaxina, levomilnaciprano e vilazodona pois diminuiu a possibilidade de interações medicamentosas.

A vilazodona apresenta menos efeitos adversos do que a desvenlafaxina e levomilnaciprano. As reações adversas mais frequentes como dor de cabeça, náusea, obstipação, boca seca, foram semelhantes entre a desvenlafaxina e levomilnaciprano, contudo o levomilnaciprano apresenta como reações adversas em números ainda significativos, taquicardia (6,1%) e alterações de ejaculação (6% do pacientes tratados com a dose mais baixa, que aumenta quando a dose é aumentada) o que mesmo demonstrando a sua elevada eficácia no tratamento da depressão, pode levar à escolha de um outro antidepressivo tanto pelo clínico como pelo paciente. As reações adversas mais frequentes e significativas da vilazodona foram diarreia e náuseas.

Avaliando e comparando os fármacos em análise conclui-se que a Vilazodona e a Esquetamina serão os novos fármacos, aqui abordados, mais promissores no tratamento da depressão. No entanto, o mecanismo de ação da esquetamina pode revolucionar o modo com tratamos a depressão.

9. Referências

- Arbuckle, R., Frye, M. A., Brecher, M., *et al.* (2009). The psychometric validation of the Sheehan Disability Scale (SDS) in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 165 (1-2), pp. 163-174.
- Asnis, G. M., Bose, A., Gommoll, C. P., *et al.* (2013). Efficacy and safety of levomilnacipran sustained release 40 mg, 80 mg, or 120 mg in major depressive disorder: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 74 (3), pp. 242-248.
- Autry, A. E. and Monteggia, L. M. (2012). Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*, 64 (2), pp. 238-258.
- Bakish, D., Bose, A., Gommoll, C., *et al.* (2014). Levomilnacipran ER 40 mg and 80 mg in patients with major depressive disorder: a phase III, randomized, double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study. *J Psychiatry Neurosci*, 39 (1), pp. 40-49.
- Berton, O. and Nestler, E. J. (2006). New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci*, 7 (2), pp. 137-151.
- Boinpally, R., Henry, D., Gupta, S., *et al.* (2015). Pharmacokinetics and Safety of Vilazodone in Hepatic Impairment. *Am J Ther*, 22 (4), pp. 269-277.
- Boyer, P., Montgomery, S., Lepola, U., *et al.* (2008). Efficacy, safety, and tolerability of fixed-dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*, 23 (5), pp. 243-253.
- Busner, J. and Targum, S. D. (2007). The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*, 4 (7), pp. 28-37.
- Chapman, D. P. and Perry, G. S. (2008). Depression as a major component of public health for older adults. *Prev Chronic Dis*, 5 (1), pp. A22.
- Chen, L., Boinpally, R., Greenberg, W. M., *et al.* (2014). Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of levomilnacipran following a single oral dose of a levomilnacipran extended-release capsule in human participants. *Clin Drug Investig*, 34 (5), pp. 351-359.
- Chen, L., Greenberg, W. M., Brand-Schieber, E., *et al.* (2015a). Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of levomilnacipran following a single oral dose of levomilnacipran extended-release capsule in humans. *Drug Des Devel Ther*, 9 pp. 3293-3300.
- Chen, L., Greenberg, W. M., Gommoll, C., *et al.* (2015b). Levomilnacipran Pharmacokinetics in Healthy Volunteers Versus Patients with Major Depressive Disorder and Implications for Norepinephrine and Serotonin Reuptake Inhibition. *Clin Ther*, 37 (9), pp. 2059-2070.
- Croft, H. A., Pomara, N., Gommoll, C., *et al.* (2014). Efficacy and safety of vilazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 75 (11), pp. e1291-1298.
- Daly, E. J., Trivedi, M. H., Janik, A., *et al.* (2019). Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, pp.
- Deecher, D. C., Beyer, C. E., Johnston, G., *et al.* (2006). Desvenlafaxine succinate: A new serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther*, 318 (2), pp. 657-665.
- Derkach, V. A., Oh, M. C., Guire, E. S., *et al.* (2007). Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci*, 8 (2), pp. 101-113.

- Du, J., Li, X. H. and Li, Y. J. (2016). Glutamate in peripheral organs: Biology and pharmacology. *Eur J Pharmacol*, 784 pp. 42-48.
- Duman, R. S., Aghajanian, G. K., Sanacora, G., *et al.* (2016). Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*, 22 (3), pp. 238-249.
- Durgam, S., Gommoll, C., Migliore, R., *et al.* (2018). Relapse prevention in adults with major depressive disorder treated with vilazodone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*, 33 (6), pp. 304-311.
- Eskelinen, M., Selander, T., Ollonen, P., *et al.* (2017). Moderate/severe Depression (MADRS) Can Affect the Quality of Life and Outcome Among Patients Admitted to Breast Cancer Diagnosis Unit. *Anticancer Res*, 37 (5), pp. 2641-2647.
- Faquih, A. E., Memon, R. I., Hafeez, H., *et al.* (2019). A Review of Novel Antidepressants: A Guide for Clinicians. *Cureus*, 11 (3), pp. e4185.
- Fedgchin, M., Trivedi, M., Daly, E. J., *et al.* (2019). Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*, 22 (10), pp. 616-630.
- Garcia-Garcia, A. L., Navarro-Sobrinho, M., Pilosof, G., *et al.* (2016). 5-HT 1A Agonist Properties Contribute to a Robust Response to Vilazodone in the Novelty Suppressed Feeding Paradigm. *Int J Neuropsychopharmacol*, 19 (10), pp.
- Gerhard, D. M., Wohleb, E. S. and Duman, R. S. (2016). Emerging treatment mechanisms for depression: focus on glutamate and synaptic plasticity. *Drug Discov Today*, 21 (3), pp. 454-464.
- Gershon, M. D. and Tack, J. (2007). The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*, 132 (1), pp. 397-414.
- Gommoll, C., Durgam, S., Mathews, M., *et al.* (2015). A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose phase III study of vilazodone in patients with generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*, 32 (6), pp. 451-459.
- Gommoll, C. P., Greenberg, W. M. and Chen, C. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of flexible doses of levomilnacipran ER (40-120 mg/day) in patients with major depressive disorder. *J Drug Assess*, 3 (1), pp. 10-19.
- Goyal, N. and Gomeni, R. (2013). Exposure-response modeling of anti-depressant treatments: the confounding role of placebo effect. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 40 (3), pp. 389-399.
- Hagenow, J., Hagenow, S., Grau, K., *et al.* (2020). Reversible Small Molecule Inhibitors of MAO A and MAO B with Anilide Motifs. *Drug Des Devel Ther*, 14 pp. 371-393.
- Hanada, T. (2020). Ionotropic Glutamate Receptors in Epilepsy: A Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors. *Biomolecules*, 10 (3), pp.
- Hoeffler, C. A. and Klann, E. (2010). mTOR signaling: at the crossroads of plasticity, memory and disease. *Trends Neurosci*, 33 (2), pp. 67-75.
- Iranikhah, M., Wensel, T. M. and Thomason, A. R. (2012). Vilazodone for the treatment of major depressive disorder. *Pharmacotherapy*, 32 (10), pp. 958-965.
- Katzman, M. A., Nierenberg, A. A., Wajsbrot, D. B., *et al.* (2017). Speed of Improvement in Symptoms of Depression With Desvenlafaxine 50 mg and 100 mg Compared With Placebo in Patients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 37 (5), pp. 555-561.

- Kessler, R. C. (2012). The costs of depression. *Psychiatr Clin North Am*, 35 (1), pp. 1-14.
- Kornstein, S. G., McIntyre, R. S., Thase, M. E., *et al.* (2014). Desvenlafaxine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother*, 15 (10), pp. 1449-1463.
- Lacerda, A. L. T. (2020). Esketamine/ketamine for treatment-resistant depression. *Braz J Psychiatry*, pp.
- Lee, B., Park, S. J., Lee, S., *et al.* (2020). Identification of the Antidepressant Vilazodone as an Inhibitor of Inositol Polyphosphate Multikinase by Structure-Based Drug Repositioning. *Mol Cells*, 43 (3), pp. 222-227.
- Liebowitz, M. R., Manley, A. L., Padmanabhan, S. K., *et al.* (2008). Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*, 24 (7), pp. 1877-1890.
- Liebowitz, M. R., Tourian, K. A., Hwang, E., *et al.* (2013). A double-blind, randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and tolerability of desvenlafaxine 10 and 50 mg/day in adult outpatients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*, 13 pp. 94.
- Lourenco, M. T. and Kennedy, S. H. (2009). Desvenlafaxine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 5 pp. 127-136.
- Mathews, M., Gommoll, C., Chen, D., *et al.* (2015). Efficacy and safety of vilazodone 20 and 40 mg in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*, 30 (2), pp. 67-74.
- Moaddel, R., Abdrakhmanova, G., Kozak, J., *et al.* (2013). Sub-anesthetic concentrations of (R,S)-ketamine metabolites inhibit acetylcholine-evoked currents in alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol*, 698 (1-3), pp. 228-234.
- Montgomery, S. A., Mansuy, L., Ruth, A., *et al.* (2013). Efficacy and safety of levomilnacipran sustained release in moderate to severe major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *J Clin Psychiatry*, 74 (4), pp. 363-369.
- Murphy, M. J. and Peterson, M. J. (2015). Sleep Disturbances in Depression. *Sleep Med Clin*, 10 (1), pp. 17-23.
- Nichols, A. I., Liao, S. and Abbas, R. (2018). Population Pharmacokinetics of Desvenlafaxine: Pharmacokinetics in Korean Versus US Populations. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 7 (4), pp. 441-450.
- Park, S. W., Lee, J. G., Seo, M. K., *et al.* (2014). Differential effects of antidepressant drugs on mTOR signalling in rat hippocampal neurons. *Int J Neuropsychopharmacol*, 17 (11), pp. 1831-1846.
- Patgar, M., Durgannavar, A., Nandibewoor, S., *et al.* (2017). Spectroscopic exploration and thermodynamic characterization of desvenlafaxine interacting with fluorescent bovine serum albumin. *J Mol Recognit*, 30 (2), pp.
- Rotroff, D. M., Corum, D. G., Motsinger-Reif, A., *et al.* (2016). Metabolomic signatures of drug response phenotypes for ketamine and esketamine in subjects with refractory major depressive disorder: new mechanistic insights for rapid acting antidepressants. *Transl Psychiatry*, 6 (9), pp. e894.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., *et al.* (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 163 (11), pp. 1905-1917.
- Sahli, Z. T., Banerjee, P. and Tarazi, F. I. (2016). The Preclinical and Clinical Effects of Vilazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Expert Opin Drug Discov*, 11 (5), pp. 515-523.

- Salahudeen, M. S., Wright, C. M. and Peterson, G. M. (2020). Esketamine: new hope for the treatment of treatment-resistant depression? A narrative review. *Ther Adv Drug Saf*, 11 pp. 1-23.
- Sambunaris, A., Bose, A., Gommoll, C. P., *et al.* (2014). A phase III, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study of levomilnacipran extended-release in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 34 (1), pp. 47-56.
- Thase, M. E., Gommoll, C., Chen, C., *et al.* (2017). Measures of suicidality in phase 3 clinical trials of levomilnacipran ER in adults with major depressive disorder. *CNS Spectr*, 22 (6), pp. 475-483.
- Tourian, K. A., Padmanabhan, S. K., Groark, J., *et al.* (2009). Desvenlafaxine 50 and 100 mg/d in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial and a post hoc pooled analysis of three studies. *Clin Ther*, 31 Pt 1 pp. 1405-1423.
- Wajs, E., Aluisio, L., Holder, R., *et al.* (2020). Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry*, 81 (3), pp.
- Wang, S. M., Han, C., Lee, S. J., *et al.* (2015). Vilazodone for the treatment of major depressive disorder: focusing on its clinical studies and mechanism of action. *Psychiatry Investig*, 12 (2), pp. 155-163.
- Wang, S. M., Han, C., Lee, S. J., *et al.* (2016). Vilazodone for the Treatment of Depression: An Update. *Chonnam Med J*, 52 (2), pp. 91-100.
- Zimmerman, M., Martinez, J. H., Young, D., *et al.* (2013). Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord*, 150 (2), pp. 384-388.