



ISSN: 2595-1661

ARTIGO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](https://portaldeperiodicos.capes.gov.br/)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>

ISSN: 2595-1661

Revista JRG de
Estudos Acadêmicos

Vortioxetina na depressão resistente: potencial terapêutico e evidências atuais

Vortioxetine in treatment-resistant depression: therapeutic potential and current evidence

DOI: 10.55892/jrg.v9i20.3484

ARK: 57118/JRG.v9i20.3484

Recebido: 05/06/2026 | Aceito: 08/06/2026 | Publicado on-line: 11/06/2026

Alana Alves Ibanhes Valejo¹

Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

E-mail: alanavalejo@gmail.com

Romerito Evangelista de Almeida²

Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)

E-mail: romeritoevangelustadealmeida@gmail.com

Frank Thonny Almeida Menezes Dornas³

Centro Universitário de Volta Redonda (UNIFOA)

E-mail: frankdornas@gmail.com

Laura Lappe Bombardelli⁴

Universidade Franciscana (UFN) – Santa Maria/RS

E-mail: laubombardelli@outlook.com

Marina Sala Domingues⁵

Primum Faculdade

E-mail: marinasala@gmail.com



Resumo

A depressão resistente ao tratamento (DRT) constitui um importante desafio clínico, estando associada a maior gravidade dos sintomas, prejuízo funcional, recorrência dos episódios depressivos e aumento do risco de comportamento suicida. Nesse contexto, a vortioxetina tem despertado interesse devido ao seu mecanismo de ação multimodal e aos potenciais benefícios sobre sintomas afetivos, cognitivos e funcionais. O presente estudo teve como objetivo analisar e integrar as evidências científicas publicadas nos últimos dez anos acerca do potencial terapêutico da vortioxetina na depressão resistente ao tratamento. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, utilizando os descritores “vortioxetine”, “major depressive disorder”, “treatment-resistant depression”, “resistant depression”, “inadequate response” e “switch therapy”, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos estudos publicados entre 2015 e 2024, sendo selecionados dez artigos após aplicação dos critérios de elegibilidade. Os estudos analisados demonstraram benefícios da vortioxetina em diferentes contextos clínicos, incluindo pacientes com resposta inadequada aos antidepressivos convencionais e indivíduos com características relacionadas à resistência terapêutica. Os principais achados envolveram

¹ Medicina

² Pós-graduação em Psiquiatria

³ Médico; Pós-graduado em Medicina de Família e Comunidade

⁴ Médica

⁵ Pós-graduanda em Psiquiatria



redução dos sintomas depressivos, melhora do desempenho cognitivo, recuperação funcional, diminuição da anedonia e do embotamento emocional, além de adequada tolerabilidade. Conclui-se que a vortioxetina representa uma alternativa terapêutica promissora para pacientes com resposta insuficiente aos antidepressivos convencionais, apresentando benefícios que ultrapassam a redução dos sintomas afetivos e abrangem aspectos cognitivos, funcionais e emocionais. Entretanto, a limitada disponibilidade de estudos especificamente conduzidos em pacientes com DRT reforça a necessidade de novas investigações para melhor definição de seu papel nesse cenário clínico.

Palavras-chave: Depressão Resistente ao Tratamento; Vortioxetina; Transtorno Depressivo Maior; Cognição; Funcionalidade; Antidepressivos.

Abstract

Treatment-resistant depression (TRD) is a major clinical challenge and is associated with greater symptom severity, functional impairment, recurrence of depressive episodes, and increased risk of suicidal behavior. In this context, vortioxetine has attracted growing interest due to its multimodal mechanism of action and its potential benefits on affective, cognitive, and functional symptoms. This study aimed to analyze and integrate the scientific evidence published over the last ten years regarding the therapeutic potential of vortioxetine in treatment-resistant depression. An integrative literature review was conducted using the PubMed/MEDLINE database. The descriptors “vortioxetine”, “major depressive disorder”, “treatment-resistant depression”, “resistant depression”, “inadequate response”, and “switch therapy” were combined using the Boolean operators AND and OR. Studies published between 2015 and 2024 were included, and ten articles met the eligibility criteria. The analyzed studies demonstrated benefits of vortioxetine in different clinical settings, including patients with inadequate response to conventional antidepressants and individuals with characteristics related to treatment resistance. The main findings included reductions in depressive symptoms, improvements in cognitive performance and functional recovery, reductions in anhedonia and emotional blunting, and favorable tolerability. It is concluded that vortioxetine represents a promising therapeutic alternative for patients with insufficient response to conventional antidepressants, providing benefits that extend beyond the reduction of affective symptoms and encompass cognitive, functional, and emotional domains. However, the limited availability of studies specifically conducted in patients with TRD highlights the need for further investigations to better define its role in this clinical setting.

Keywords: Treatment-Resistant Depression; Vortioxetine; Major Depressive Disorder; Cognition; Functionality; Antidepressants.

Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM) constitui um dos transtornos psiquiátricos mais prevalentes e incapacitantes em todo o mundo, sendo responsável por importante comprometimento funcional, redução da qualidade de vida e aumento da morbimortalidade. Estima-se que aproximadamente 5% da população adulta mundial seja afetada pela depressão, a qual figura entre as principais causas de anos vividos com incapacidade e perda de produtividade, gerando impactos significativos para os pacientes, suas famílias e os sistemas de saúde (LI et al., 2023).

Embora diversas opções farmacológicas estejam disponíveis para o tratamento do TDM, incluindo inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da



recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) e antidepressivos multimodais, uma parcela substancial dos pacientes não apresenta resposta satisfatória às terapias de primeira linha. Evidências demonstram que aproximadamente metade dos indivíduos tratados não alcança remissão após a primeira tentativa terapêutica, enquanto uma proporção considerável evolui com sintomas residuais persistentes, recorrência dos episódios depressivos ou prejuízo funcional significativo, mesmo diante da melhora parcial dos sintomas afetivos (VIETA; SLUTH; OLSEN, 2018; YANG et al., 2024).

Nesse contexto, destaca-se a depressão resistente ao tratamento (DRT), geralmente definida como a ausência de resposta clínica adequada após pelo menos duas tentativas terapêuticas com antidepressivos administrados em doses terapêuticas apropriadas e por período suficiente para avaliação da resposta clínica. A DRT está associada a maior gravidade clínica, pior prognóstico funcional, aumento dos custos assistenciais, maior utilização dos serviços de saúde e maior risco de comportamento suicida, configurando um importante desafio para a prática clínica contemporânea (CUOMO et al., 2024).

Além da persistência dos sintomas afetivos, pacientes com DRT frequentemente apresentam comprometimento cognitivo, anedonia, embotamento emocional, prejuízo ocupacional e dificuldades nas relações interpessoais. Tais manifestações podem permanecer mesmo após melhora parcial do humor, contribuindo para limitações funcionais duradouras, redução da qualidade de vida e maior vulnerabilidade à recaída. Nesse contexto, a recuperação funcional tem sido considerada um dos principais objetivos terapêuticos no manejo da depressão (FAGIOLINI et al., 2021; MATTINGLY et al., 2022).

Diante das limitações observadas com os antidepressivos convencionais, novas abordagens terapêuticas têm sido investigadas. A vortioxetina é um antidepressivo multimodal que combina a inibição do transportador de serotonina com a modulação de múltiplos receptores serotoninérgicos, promovendo efeitos sobre diferentes sistemas neurotransmissores envolvidos na fisiopatologia da depressão. Diferentemente dos antidepressivos tradicionais, esse mecanismo de ação parece exercer impacto não apenas sobre os sintomas depressivos centrais, mas também sobre aspectos cognitivos e funcionais frequentemente comprometidos em pacientes com resistência terapêutica. Estudos clínicos e observacionais sugerem que a vortioxetina pode proporcionar benefícios sobre cognição, funcionalidade, anedonia e embotamento emocional, domínios frequentemente associados à persistência do sofrimento e da incapacidade em indivíduos com resposta terapêutica insatisfatória (THASE et al., 2017; LI et al., 2023; CUOMO et al., 2024).

Nos últimos anos, tem-se observado crescente interesse na utilização da vortioxetina como estratégia de troca terapêutica, potencialização farmacológica e manejo de pacientes com resposta inadequada a tratamentos antidepressivos prévios. Considerando a escassez de estudos conduzidos exclusivamente em pacientes com DRT, parte das evidências disponíveis deriva de investigações envolvendo indivíduos com resposta inadequada a antidepressivos, condição clinicamente relacionada ao espectro da resistência terapêutica. Entretanto, apesar do aumento do número de publicações sobre o tema, as evidências permanecem dispersas entre diferentes desenhos metodológicos, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões sistemáticas. Além disso, ainda não existe consenso definitivo acerca do posicionamento da vortioxetina como estratégia terapêutica em pacientes com resistência ao tratamento, tornando necessária uma síntese crítica e integrativa da literatura disponível.



Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo analisar e integrar as evidências científicas publicadas nos últimos dez anos acerca do potencial terapêutico da vortioxetina na depressão resistente ao tratamento, enfatizando sua eficácia clínica, impacto sobre sintomas cognitivos e funcionais, estratégias de troca ou potencialização terapêutica e perfil de segurança.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com o objetivo de sintetizar e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis acerca do potencial terapêutico da vortioxetina na depressão resistente ao tratamento.

O levantamento bibliográfico foi realizado por meio de busca na base de dados PubMed/MEDLINE, utilizando os descritores em língua inglesa “vortioxetine”, “major depressive disorder”, “treatment-resistant depression”, “resistant depression”, “inadequate response” e “switch therapy”, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram considerados estudos publicados entre janeiro de 2015 e dezembro de 2024, período selecionado por contemplar as evidências mais recentes relacionadas ao uso clínico da vortioxetina.

Foram incluídos estudos originais, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de vida real, revisões sistemáticas e metanálises que abordassem a utilização da vortioxetina em pacientes com transtorno depressivo maior, depressão resistente ao tratamento ou resposta inadequada a antidepressivos prévios. Considerando a limitada disponibilidade de estudos especificamente conduzidos em pacientes com depressão resistente ao tratamento, também foram incluídas investigações envolvendo indivíduos com resposta inadequada a antidepressivos, por representarem um grupo clinicamente relacionado ao espectro da resistência terapêutica. Adicionalmente, foram considerados estudos que avaliaram estratégias de troca terapêutica, potencialização farmacológica, cognição, funcionalidade, anedonia, embotamento emocional e segurança do tratamento. Foram excluídos artigos duplicados, publicações sem texto completo disponível, estudos não relacionados ao tema central da revisão e trabalhos que não apresentavam dados clínicos relevantes para os objetivos propostos.

A seleção dos estudos ocorreu mediante leitura dos títulos, resumos e textos completos, observando-se a pertinência temática e a adequação aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados dez artigos para compor a amostra final da revisão, abrangendo ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de vida real, revisões sistemáticas e metanálises.

Os estudos incluídos foram analisados quanto às características metodológicas, população avaliada, intervenções realizadas, principais desfechos clínicos e resultados relacionados à eficácia, funcionalidade, cognição, resposta terapêutica e segurança da vortioxetina. Posteriormente, os achados foram organizados de forma descritiva e comparativa, permitindo a integração das evidências disponíveis e a identificação de convergências e divergências entre os estudos selecionados.

A síntese dos resultados foi apresentada de maneira narrativa, considerando a heterogeneidade dos delineamentos metodológicos incluídos e a diversidade dos desfechos avaliados, característica inerente às revisões integrativas.



RESULTADOS

3.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, foram incluídos dez estudos publicados entre 2015 e 2024, que abordaram diferentes aspectos relacionados ao uso da vortioxetina em pacientes com transtorno depressivo maior, resposta inadequada a antidepressivos previamente utilizados ou depressão resistente ao tratamento. Os estudos selecionados compreenderam ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, investigações de vida real, revisões sistemáticas, metanálises e uma revisão narrativa, permitindo uma análise abrangente das evidências disponíveis sobre eficácia antidepressiva, cognição, funcionalidade, sintomas residuais e segurança do tratamento.

A Tabela 1 apresenta as principais características metodológicas dos estudos incluídos na revisão.

Tabela 1. Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa (n = 10).

| Autor/Ano | Delineamento | População | Principais achados |
|--------------------------|--|---|--|
| Jacobsen et al., 2015 | Ensaio clínico randomizado | Pacientes com disfunção sexual induzida por ISRS | Melhora significativa da função sexual após troca para vortioxetina, mantendo eficácia antidepressiva. |
| Thase et al., 2017 | Revisão comparativa de estudos de switch | Pacientes com resposta inadequada ou intolerância a ISRS/IRSN | Vortioxetina mostrou eficácia como estratégia de troca terapêutica e boa tolerabilidade. |
| Vieta et al., 2018 | Ensaio clínico randomizado | Pacientes com resposta inadequada a antidepressivos | Melhora de aspectos cognitivos, funcionais e sintomas depressivos. |
| De Berardis et al., 2020 | Estudo retrospectivo de vida real | Pacientes com depressão resistente a ISRS | Resposta clínica e remissão após potencialização com vortioxetina. |
| Fagiolini et al., 2021 | Estudo multicêntrico prospectivo | Pacientes com resposta parcial a ISRS/IRSN | Melhora do embotamento emocional, cognição, funcionalidade e sintomas depressivos. |
| Mattingly et al., 2022 | Estudo observacional prospectivo (RELIEVE) | Pacientes com TDM em prática clínica real | Melhoras significativas em funcionamento, sintomas depressivos e cognição. |
| Papalexi et al., 2022 | Estudo observacional multicêntrico | Pacientes ambulatoriais com TDM | Recuperação funcional significativa, especialmente em doses mais elevadas. |
| Li et al., 2023 | Revisão sistemática e metanálise | Estudos de vida real com vortioxetina | Evidenciou melhora dos sintomas depressivos, cognição, funcionalidade e segurança. |
| Yang et al., 2024 | Revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos | Adultos com TDM | Demonstrou eficácia antidepressiva consistente e relação dose-resposta |



| Autor/Ano | Delineamento | População | Principais achados |
|--------------------|-------------------|--|--|
| Cuomo et al., 2024 | Revisão narrativa | Pacientes com perfis clínicos específicos de depressão | favorável. Destacou benefícios em anedonia, embotamento emocional, ansiedade e comprometimento cognitivo. |

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

3.2 Principais evidências clínicas da vortioxetina

No estudo retrospectivo conduzido em pacientes com depressão resistente ao tratamento, a adição da vortioxetina ao esquema antidepressivo previamente instituído promoveu redução significativa dos sintomas depressivos, com taxas de resposta clínica de 41,7% e remissão de 33,3% após oito semanas de acompanhamento. Também foram observadas melhoras da anedonia e redução da ideação suicida (DE BERARDIS et al., 2020).

Em pacientes submetidos à troca terapêutica após resposta insuficiente ou intolerância a antidepressivos prévios, foram observadas melhoras da eficácia antidepressiva, do funcionamento global e da qualidade de vida, associadas à adequada tolerabilidade (THASE et al., 2017). Resultados semelhantes foram identificados em indivíduos com resposta inadequada ao tratamento antidepressivo em curso, nos quais a utilização da vortioxetina esteve associada à melhora do desempenho cognitivo e da funcionalidade global (VIETA; SLUTH; OLSEN, 2018).

Pacientes com resposta parcial a inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina apresentaram melhora do embotamento emocional, da motivação, dos níveis de energia, da cognição, da funcionalidade e dos sintomas depressivos após o tratamento com vortioxetina (FAGIOLINI et al., 2021).

Em condições de prática clínica real, foram observadas melhoras significativas da funcionalidade, redução da gravidade dos sintomas depressivos e aprimoramento do desempenho cognitivo ao longo do acompanhamento dos pacientes tratados com vortioxetina (MATTINGLY et al., 2022). De forma semelhante, estudo multicêntrico observacional demonstrou recuperação funcional progressiva durante o tratamento, com melhora significativa dos escores de funcionalidade após três meses de acompanhamento (PAPALEXI et al., 2022).

Os achados provenientes de estudos observacionais foram corroborados por revisão sistemática e metanálise, que identificaram melhora consistente dos sintomas depressivos, do funcionamento global e do desempenho cognitivo, associada a perfil favorável de segurança e tolerabilidade (LI et al., 2023). Adicionalmente, metanálise de ensaios clínicos randomizados demonstrou eficácia antidepressiva consistente e relação dose-resposta favorável, mantendo adequado perfil de segurança em diferentes doses terapêuticas (YANG et al., 2024).

Além dos efeitos observados sobre os sintomas depressivos centrais, revisão narrativa recente destacou benefícios da vortioxetina em pacientes com anedonia, embotamento emocional, comprometimento cognitivo e sintomas ansiosos associados (CUOMO et al., 2024).

No que se refere à segurança, os estudos incluídos relataram adequada tolerabilidade e baixas taxas de interrupção do tratamento relacionadas a eventos adversos. Em pacientes com disfunção sexual associada ao uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina, a substituição do tratamento prévio por vortioxetina



promoveu melhora significativa da função sexual sem prejuízo da eficácia antidepressiva (JACOBSEN et al., 2015).

DISCUSSÃO

4.1 POTENCIAL TERAPÊUTICO DA VORTIOXETINA NA DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO

A depressão resistente ao tratamento (DRT) permanece como um dos maiores desafios da psiquiatria contemporânea, estando associada a maior gravidade clínica, recorrência dos episódios depressivos, comprometimento funcional persistente, aumento dos custos assistenciais e maior risco de comportamento suicida. Nesse contexto, a busca por estratégias terapêuticas capazes de ampliar as taxas de resposta e remissão constitui prioridade clínica e científica (DE BERARDIS et al., 2020).

Os achados desta revisão sugerem que a vortioxetina apresenta potencial terapêutico relevante em pacientes com resposta inadequada aos antidepressivos convencionais. Embora apenas um dos estudos incluídos tenha avaliado diretamente indivíduos com DRT, os resultados observados em pacientes com resposta insuficiente, resposta parcial ou intolerância a tratamentos prévios apontam para benefícios clínicos consistentes em diferentes cenários de difícil manejo terapêutico (DE BERARDIS et al., 2020; THASE et al., 2017).

A possibilidade de utilização da vortioxetina tanto em estratégias de troca terapêutica quanto em abordagens de potencialização farmacológica amplia sua aplicabilidade clínica. Esse aspecto é particularmente relevante diante da heterogeneidade dos pacientes com DRT, nos quais frequentemente são necessárias abordagens individualizadas para superar limitações associadas à eficácia insuficiente ou à baixa tolerabilidade dos tratamentos previamente empregados (THASE et al., 2017; DE BERARDIS et al., 2020).

Outro ponto que merece destaque refere-se ao perfil de segurança observado nos estudos analisados. Em doenças de caráter crônico e recorrente, como o transtorno depressivo maior, a adesão terapêutica constitui elemento fundamental para a manutenção dos ganhos clínicos ao longo do tempo. Nesse sentido, a boa tolerabilidade e as reduzidas taxas de descontinuação associadas à vortioxetina podem representar vantagem clínica relevante, favorecendo a continuidade do tratamento e potencialmente contribuindo para melhores desfechos em longo prazo (JACOBSEN et al., 2015; LI et al., 2023; YANG et al., 2024).

Entretanto, a interpretação desses resultados deve considerar a limitada disponibilidade de estudos especificamente conduzidos em populações com DRT. Assim, embora as evidências atuais sejam encorajadoras, ainda são necessários estudos prospectivos e ensaios clínicos direcionados a pacientes com resistência terapêutica estabelecida para melhor definição do papel da vortioxetina nesse cenário clínico (DE BERARDIS et al., 2020).

4.2 COGNIÇÃO E FUNCIONALIDADE COMO DIFERENCIAIS TERAPÊUTICOS DA VORTIOXETINA

Um dos aspectos mais consistentes identificados nesta revisão refere-se aos efeitos da vortioxetina sobre cognição e funcionalidade. Atualmente, a recuperação clínica da depressão não é compreendida apenas como remissão dos sintomas afetivos, mas também como restauração da capacidade funcional e da participação social do indivíduo. Dessa forma, desfechos cognitivos e funcionais têm adquirido crescente



relevância na avaliação da efetividade terapêutica dos antidepressivos (VIETA; SLUTH; OLSEN, 2018; CUOMO et al., 2024).

Os déficits cognitivos constituem manifestações frequentes do transtorno depressivo maior e podem persistir mesmo após melhora significativa dos sintomas depressivos. Alterações envolvendo atenção, memória, velocidade de processamento e funções executivas estão associadas a pior desempenho ocupacional, dificuldades interpessoais e redução da qualidade de vida, contribuindo para a manutenção da incapacidade funcional mesmo em pacientes considerados respondedores ao tratamento (VIETA; SLUTH; OLSEN, 2018; CUOMO et al., 2024).

Nesse contexto, os benefícios observados sobre cognição sugerem que a vortioxetina pode atuar além do controle da sintomatologia afetiva. A melhora do desempenho cognitivo observada em diferentes estudos pode favorecer maior autonomia, melhor desempenho profissional e reintegração social mais efetiva, aspectos que representam objetivos centrais do tratamento contemporâneo da depressão (VIETA; SLUTH; OLSEN, 2018; MATTINGLY et al., 2022; LI et al., 2023).

De forma semelhante, os resultados relacionados à funcionalidade indicam que os benefícios da vortioxetina podem repercutir diretamente sobre a capacidade do paciente de retomar atividades laborais, sociais e ocupacionais. Considerando que a recuperação funcional tem sido reconhecida como um dos principais indicadores de sucesso terapêutico, tais achados reforçam a relevância clínica dos efeitos observados com o medicamento (PAPALEXI et al., 2022; MATTINGLY et al., 2022).

Do ponto de vista farmacológico, esses efeitos podem estar relacionados ao mecanismo multimodal da vortioxetina. A combinação entre inibição do transportador de serotonina e modulação de diferentes receptores serotoninérgicos pode favorecer atuação mais ampla sobre circuitos neurais envolvidos na cognição, motivação e regulação emocional, contribuindo para os benefícios observados em múltiplos domínios clínicos (CUOMO et al., 2024).

4.3 SINTOMAS RESIDUAIS E RECUPERAÇÃO GLOBAL

A persistência de sintomas residuais representa uma das principais barreiras para a recuperação plena dos pacientes com transtorno depressivo maior. Mesmo após melhora significativa da sintomatologia depressiva, manifestações como anedonia, embotamento emocional, apatia, redução da motivação e baixos níveis de energia podem permanecer presentes, comprometendo o funcionamento global e aumentando o risco de recaídas e recorrências (CUOMO et al., 2024).

A relevância desses sintomas decorre do fato de frequentemente não serem adequadamente contemplados pelas escalas tradicionais utilizadas na avaliação da depressão. Como consequência, pacientes classificados como respondedores ao tratamento podem continuar apresentando limitações importantes em sua vida pessoal, social e profissional, contribuindo para a percepção subjetiva de recuperação incompleta (CUOMO et al., 2024).

Os estudos analisados sugerem que a vortioxetina apresenta potencial benefício sobre essas dimensões clínicas. A melhora observada em sintomas como anedonia, embotamento emocional, motivação e níveis de energia indica possível contribuição para uma recuperação mais abrangente, que ultrapassa a simples redução dos sintomas depressivos centrais (FAGIOLINI et al., 2021; DE BERARDIS et al., 2020).

Além disso, a atuação sobre sintomas residuais parece apresentar estreita relação com os benefícios funcionais observados durante o tratamento. Pacientes mais motivados, com maior energia e maior capacidade de experimentar prazer tendem a



apresentar melhor engajamento social, ocupacional e interpessoal, favorecendo uma recuperação mais consistente e sustentável ao longo do tempo (FAGIOLINI et al., 2021; CUOMO et al., 2024).

Sob essa perspectiva, os achados desta revisão reforçam a importância de considerar desfechos relacionados à recuperação global do paciente. A atuação da vortioxetina sobre aspectos emocionais, cognitivos e funcionais sugere potencial contribuição para uma abordagem terapêutica mais abrangente e alinhada aos objetivos atuais do tratamento da depressão (DE BERARDIS et al., 2020; FAGIOLINI et al., 2021; CUOMO et al., 2024).

4.4 LIMITAÇÕES DAS EVIDÊNCIAS DISPONÍVEIS E IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

Apesar dos resultados favoráveis observados nesta revisão, algumas limitações da literatura disponível devem ser consideradas. A principal delas refere-se à escassez de estudos especificamente conduzidos em pacientes com depressão resistente ao tratamento. A maior parte das evidências atualmente disponíveis deriva de populações com resposta inadequada, resposta parcial ou intolerância aos antidepressivos previamente utilizados, o que limita a generalização dos resultados para todos os pacientes com DRT (DE BERARDIS et al., 2020).

Outra limitação importante está relacionada à heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos. A coexistência de ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, investigações de vida real, revisões sistemáticas e metanálises amplia a abrangência da análise, mas dificulta comparações diretas entre os resultados e reduz a uniformidade das evidências disponíveis (LI et al., 2023; YANG et al., 2024).

Além disso, parcela significativa dos achados favoráveis deriva de estudos observacionais e investigações conduzidas em condições de prática clínica real. Embora esses delineamentos apresentem elevada validade externa e maior representatividade da população atendida nos serviços de saúde, estão mais sujeitos à influência de fatores de confusão e vieses metodológicos quando comparados aos ensaios clínicos randomizados (MATTINGLY et al., 2022; PAPALEXI et al., 2022; LI et al., 2023).

Adicionalmente, permanece limitada a disponibilidade de estudos comparativos avaliando a vortioxetina em relação a outras estratégias utilizadas no manejo da DRT, como potencialização com antipsicóticos atípicos, uso de lítio, cetamina, esketamina e técnicas de neuromodulação. Dessa forma, ainda não é possível estabelecer com precisão sua posição relativa nos algoritmos terapêuticos atualmente empregados (CUOMO et al., 2024).

Apesar dessas limitações, as evidências analisadas sugerem que a vortioxetina pode representar alternativa terapêutica relevante para pacientes com resposta insuficiente aos antidepressivos convencionais, especialmente na presença de sintomas cognitivos persistentes, prejuízo funcional, anedonia ou embotamento emocional. Seu perfil favorável de eficácia e tolerabilidade reforça seu potencial como opção terapêutica no contexto contemporâneo do manejo da depressão resistente ao tratamento (LI et al., 2023; YANG et al., 2024).

Por fim, novos estudos prospectivos, ensaios clínicos randomizados e investigações comparativas são necessários para consolidar as evidências atualmente disponíveis e definir com maior precisão o papel da vortioxetina no tratamento da depressão resistente.



CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa permitiu analisar as evidências científicas publicadas nos últimos dez anos acerca do potencial terapêutico da vortioxetina em pacientes com depressão resistente ao tratamento ou com resposta inadequada a antidepressivos previamente utilizados. De modo geral, os estudos incluídos demonstraram resultados favoráveis, evidenciando benefícios relacionados à redução da sintomatologia depressiva, melhora do desempenho cognitivo, recuperação funcional e atenuação de sintomas residuais, como anedonia e embotamento emocional.

Os achados analisados sugerem que a vortioxetina apresenta características que a diferenciam de antidepressivos convencionais, especialmente por sua atuação sobre múltiplos domínios clínicos envolvidos na recuperação global do paciente. Além dos efeitos sobre os sintomas afetivos, foram observados benefícios sobre cognição, funcionalidade, motivação e qualidade de vida, aspectos frequentemente comprometidos em indivíduos com resposta terapêutica insuficiente.

Entretanto, a interpretação dos resultados deve considerar a limitada disponibilidade de estudos especificamente conduzidos em populações com depressão resistente ao tratamento, bem como a heterogeneidade metodológica das evidências atualmente disponíveis. Dessa forma, novos estudos prospectivos, ensaios clínicos randomizados e investigações comparativas são necessários para melhor definir o posicionamento da vortioxetina nos algoritmos terapêuticos da depressão resistente.

Em síntese, as evidências reunidas nesta revisão indicam que a vortioxetina constitui uma alternativa terapêutica promissora para pacientes com resposta inadequada aos antidepressivos convencionais, apresentando perfil favorável de eficácia e tolerabilidade, além de potencial impacto sobre aspectos cognitivos e funcionais frequentemente negligenciados no tratamento da depressão. Tais características reforçam sua relevância como estratégia terapêutica no contexto contemporâneo do manejo da depressão resistente ao tratamento.

REFERÊNCIAS

- CUOMO, Alessandro et al. Individualized strategies for depression: narrative review of clinical profiles responsive to vortioxetine. *Annals of General Psychiatry*, v. 23, n. 20, p. 1-8, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12991-024-00505-1>.
- DE BERARDIS, Domenico et al. Adjunctive vortioxetine for SSRI-resistant major depressive disorder: a “real-world” chart review study. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 42, n. 3, p. 255-260, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0680>.
- FAGIOLINI, Andrea et al. Effectiveness of vortioxetine on emotional blunting in patients with major depressive disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *Journal of Affective Disorders*, v. 283, p. 472-479, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.106>.
- JACOBSEN, Paula L. et al. Effect of vortioxetine vs. escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing SSRI-induced sexual dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*, v. 12, n. 10, p. 2036-2048, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/jsm.12980>.
- LI, Zejun et al. Effectiveness and safety of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in the real world: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 26, n. 6, p. 373-384, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyad018>.
- MATTINGLY, Gregory W. et al. Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder in real-world clinical practice: results of the RELIEVE study. *Frontiers in*



- Psychiatry, v. 13, Article 824831, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.824831>.
- PAPALEXI, Eugenia et al. Real-world effectiveness of vortioxetine in outpatients with major depressive disorder: functioning and dose effects. *BMC Psychiatry*, v. 22, n. 548, p. 1-10, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04109-5>.
- THASE, Michael E. et al. Comparative evaluation of vortioxetine as a switch therapy in patients with major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, v. 27, n. 8, p. 773-781, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.05.009>.
- VIETA, Eduard; SLUTH, Lasse B.; OLSEN, Christina K. The effects of vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with inadequate response to current antidepressants in major depressive disorder: a short-term, randomized, double-blind, exploratory study versus escitalopram. *Journal of Affective Disorders*, v. 227, p. 803-809, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.053>.
- YANG, Xin et al. Vortioxetine for depression in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 78, n. 9, p. 536-545, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/pcn.13709>.