

Resposta Cardíaca ao Estresse: Influência da Vortioxetina

Cardiac Response to Stress: Influence of Vortioxetine

Rodrigo Guimarães Vieira de Carvalho,¹ Gustavo Augusto Ferreira Mota,² Milene Vitória Sampaio Sobral,¹ Ana Paula Coelho Figueira Freire,³ Francis Lopes Pacagnelli^{2,3} 

Universidade do Oeste Paulista,¹ Presidente Prudente, SP – Brasil

Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (UNESP),² São Paulo, SP – Brasil

Central Washington University,³ Ellensburg WA – EUA

Minieditorial referente ao artigo: Potencial Terapêutico da Vortioxetina: Respostas Cardíacas ao Estresse Crônico Moderado Imprevisível em um Modelo de Rato

O estresse psicológico é comum e desempenha um papel significativo na adaptação aos desafios ambientais. No entanto, também tem efeitos negativos para a saúde, potencialmente desencadeando transtornos psiquiátricos, como ansiedade e depressão.¹ As respostas fisiológicas ao estresse desempenham um papel crucial no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, pois as alterações hemodinâmicas, vasculares e imunológicas induzidas pelo estresse estão particularmente envolvidas neste processo.² O estresse ativa regiões do cérebro que, por meio do sistema nervoso simpático ou hormônios, afetam a função cardíaca. O estresse leve imprevisível crônico (ECMI) aumenta a corticosterona sérica, agravando os perfis lipídicos e acelerando a aterosclerose em roedores.³ O estresse crônico ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, aumentando os glicocorticoides e as espécies reativas de oxigênio, contribuindo para os distúrbios cardiovasculares.⁴

Os modelos ECMI simulam depressão em animais, evidenciada pela anedonia, que é reversível com antidepressivos.⁵ Este modelo animal foi validado e é amplamente utilizado; no entanto, melhorias em estudos que utilizam este modelo podem ser implementadas. Recomenda-se estratificar os animais no grupo ECMI em coortes “resilientes” e “suscetíveis”, usar protocolos mais refinados no teste de preferência por sacarose para minimizar artefatos fisiológicos e físicos, avaliar sistematicamente os efeitos não específicos do ECMI e implementar ajustes em testes comportamentais.⁶ Os pesquisadores observaram que ratos expostos ao ECMI exibiram alterações cardíacas e comportamentais, aumentando o risco de arritmias e infarto.⁷

Embora os antidepressivos possam afetar o coração, a vortioxetina (VOR) surge como uma opção promissora

com efeitos neuroprotetores e cardiovasculares positivos.⁸ A VOR é um antidepressivo indicado para depressão maior, particularmente quando acompanhada de comprometimento cognitivo. A VOR atua multimodalmente, funcionando como um antagonista dos receptores de serotonina 5-HT₃, 5-HT₇ e 5-HT_{1D}, um agonista parcial de 5-HT_{1B}, um agonista total de 5-HT_{1A} e um inibidor de transportadores de serotonina.⁸ Embora o impacto do estresse nas doenças cardiovasculares seja amplamente reconhecido, seus efeitos diretos no miocárdio e o papel dos agentes farmacológicos neste contexto permanecem pouco explorados.

Em publicação recente nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Ozmen et al.⁹ investigaram os potenciais efeitos do VOR sobre aspectos histopatológicos e imuno-histoquímicos em modelo animal submetido a ECMI. O uso do VOR melhorou alterações histológicas no ventrículo esquerdo, como hiperemia, edema, degeneração gordurosa, degeneração vacuolar, hipereosinofilia, aumento de células mononucleares e hemorragia miocárdica. Também foi demonstrado um potencial efeito cardioprotetor contra apoptose (redução da caspase-3), inflamação (diminuição do NF- κ B e aumento da IL-10) e lesão cardíaca (redução da troponina).

Outras avaliações miocárdicas após a administração de VOR devem ser investigadas para confirmar seu efeito cardioprotetor. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, particularmente a angiotensina 2 e o receptor acoplado ATR-1, foram identificados na hipertrofia cardíaca relacionada ao ECMI em associação com a ativação do sistema nervoso simpático.¹⁰ Portanto, estudos futuros são necessários para confirmar o papel do VOR em outros aspectos cardíacos histológicos induzidos pelo estresse.

Palavras-chave

Antidepressivos; Coração; Estresse Psicológico; Vortioxetina

Correspondência: Francis Pacagnelli •

Universidade do Oeste Paulista – Rua José Bongiovani, 700. CEP 19050-920, Presidente Prudente, SP – Brasil

E-mail: francispacagnelli@unoeste.br

Artigo recebido em 10/02/2025, revisado em 19/02/2025, aceito em 19/02/2025

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20250105>

Referências

1. Vaccarino V, Bremner JD. Stress and Cardiovascular Disease: An Update. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(9):603-16. doi: 10.1038/s41569-024-01024-y.
2. Vaccarino V, Shah AJ, Mehta PK, Pearce B, Raggi P, Bremner JD, et al. Brain-Heart Connections in Stress and Cardiovascular Disease: Implications for the Cardiac Patient. *Atherosclerosis*. 2021;328:74-82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.020.
3. Gu HF, Li N, Xu ZQ, Hu L, Li H, Zhang RJ, et al. Chronic Unpredictable Mild Stress Promotes Atherosclerosis via HMGB1/TLR4-Mediated Downregulation of PPAR γ /LXR α /ABCA1 in ApoE $^{-/-}$ Mice. *Front Physiol*. 2019;10:165. doi: 10.3389/fphys.2019.00165.
4. Senoner T, Dichtl W. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients*. 2019;11(9):2090. doi: 10.3390/nu11092090.
5. Willner P. The Chronic Mild Stress (CMS) Model of Depression: History, Evaluation and Usage. *Neurobiol Stress*. 2016;6:78-93. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.08.002.
6. Strekalova T, Liu Y, Kiselev D, Khairuddin S, Chiu JLY, Lam J, et al. Chronic Mild Stress Paradigm as a Rat Model of Depression: Facts, Artifacts, and Future Perspectives. *Psychopharmacology*. 2022;239(3):663-93. doi: 10.1007/s00213-021-05982-w.
7. Grippo AJ, Johnson AK. Biological Mechanisms in the Relationship between Depression and Heart Disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26(8):941-62. doi: 10.1016/s0149-7634(03)00003-4.
8. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a Novel Antidepressant with Multimodal Activity: Review of Preclinical and Clinical Data. *Pharmacol Ther*. 2015;145:43-57. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.07.001.
9. Ozmen O, Tasan S, Unal GO. Vortioxetine's Therapeutic Potential: Cardiac Responses to Chronic Unpredictable Mild Stress in a Rat Model. *Arq Bras Cardiol*. 2025;122(2):e20240159. doi: 10.36660/abc.20240159.
10. Bangsumruaj J, Kijawornrat A, Kalandakanond-Thongsong S. Effects of Chronic Mild Stress on Cardiac Autonomic Activity, Cardiac Structure and Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Male Rats. *Vet Sci*. 2022;9(10):539. doi: 10.3390/vetsci9100539.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons