

doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i4p385-395>

Fármacos inovadores em saúde mental: uma avaliação das duas últimas décadas

Innovative drugs in mental health: an evaluation of the last two decades

Júlia Borges de Macedo¹, Karyn Vanessa Perek², Laís Priscila Karas³, Airton Vicente Pereira⁴

Macedo JB, Perek KV, Karas LP, Pereira AV. Fármacos inovadores em saúde mental: uma avaliação das duas últimas décadas / *Innovative drugs in mental health: an evaluation of the last two decades*. Rev Med (São Paulo). 2018 jul.-ago.;97(4):385-95.

RESUMO: Apesar do aumento global das doenças mentais, os investimentos destinados à pesquisa de novos fármacos apresentaram uma redução expressiva na última década, fato que pode impactar negativamente na descoberta de fármacos inovadores. Os fármacos aprovados pelo FDA entre 1997 e 2017 nas áreas de neurologia e psiquiatria foram avaliados e classificados em seis diferentes categorias para identificar os fármacos inovadores para o tratamento de doenças mentais. No período avaliado, foram 192 aprovações, sendo 139 em neurologia e 53 em psiquiatria. Os resultados mostram uma tendência de diminuição do número de aprovações e inovações, com apenas 28 fármacos inovadores (14,6%), sendo os demais classificados como análogos estruturais, pró-fármacos, novas formulações, novo emprego terapêutico ou associações de fármacos. Os fármacos inovadores para doenças mentais foram aprovados somente para as doenças de Parkinson (4), Alzheimer (1) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (1), enquanto nenhuma inovação ocorreu para doenças importantes como depressão, esquizofrenia e transtorno bipolar.

Descritores: Saúde mental; Preparações farmacêuticas; Inovação; Medicamentos de referência.

ABSTRACT: Despite of the increase of global prevalence of mental illnesses the investments in research and development of new drugs presented a significant decrease in the last decade, which can negatively impact the discovery of innovative drugs. The FDA-approved drugs in the last 20 years in neurology and psychiatry were evaluated and classified into six different categories to identify innovative drugs for mental health. In the period, FDA approved a total of 192 new drugs, being 139 for neurology and 53 for psychiatry, respectively. The results showed a tendency on decrease of number of approvals and innovations, with only 28 innovative drugs (14.6%) and the others classified as structural analogues, pro-drugs, new formulations, new therapeutic indications or drug combinations. Innovative drugs to treat mental illness were identified only for Parkinson's disease (4), Alzheimer's disease (1) and attention deficit and hyperactivity disorder (1) while important prevalent diseases such as depression, schizophrenia and bipolar disorder had no innovations.

Keywords: Mental health; Pharmaceutical preparations; Innovations; Reference drugs.

Trabalho realizado no laboratório de Química Medicinal, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Ponta Grossa, PR, Brasil.

1. Acadêmica de Farmácia da Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, PR, Brasil. ORCID: orcid.org/0000-0003-3610-5237. Email: juhborgesmacedo@gmail.com.
2. Acadêmica de Farmácia da Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, PR, Brasil. ORCID: orcid.org/0000-0002-7132-4411. Email: karynperek@hotmail.com.
3. Acadêmica de Farmácia da Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, PR, Brasil. ORCID: orcid.org/0000-0002-5585-7242. Email: laiskaras@hotmail.com.
4. Professor Associado do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, PR, Brasil. ORCID: orcid.org/0000-0001-9226-2136. Email: airtonvp@uepg.br.

Endereço para correspondência: Airton V. Pereira, Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748. Campus Uvaranas, Bloco M – Sala 76A. Ponta Grossa, PR, Brasil. CEP: 84030-900.

INTRODUÇÃO

Atualmente, as doenças mentais são uma das maiores preocupações em saúde pública. Uma estimativa de 2010 previu que os custos globais com distúrbios mentais poderiam passar de 2,5 para 6,0 trilhões de dólares em 2030, superando os gastos somados com diabetes, doenças respiratórias e câncer. Esses custos não se restringem aos cuidados diretos com o paciente, mas incluem também os gastos indiretos resultantes da perda de produtividade e despesas com benefícios sociais em consequência da incapacidade crônica do indivíduo enfermo¹.

Dados recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que o transtorno de ansiedade e a depressão afetam 9,3 e 5,8% da população brasileira, respectivamente. O número de pacientes com depressão aumentou em 18% entre os anos de 2005 e 2015².

Apesar do aumento da prevalência das doenças mentais no mundo inteiro, paradoxalmente, a indústria farmacêutica vem reduzindo investimentos nessa área, o que torna a descoberta de fármacos inovadores para o tratamento desses distúrbios menos provável^{3,4}.

O planejamento e o desenvolvimento de uma nova molécula bioativa (nova entidade química) requer o cumprimento de vários requisitos que demandam muito tempo, recursos humanos, aprimoramento tecnológico, além da obediência às rigorosas normas estabelecidas pelas agências reguladoras para a aprovação de um novo fármaco. Atualmente, o tempo requerido desde o início do projeto até o lançamento de um novo fármaco é de 10 a 15 anos com um custo estimado de US\$ 2,6 bilhões⁵.

O processo de desenvolvimento de novos fármacos por planejamento racional abrange várias etapas. Após a seleção, a molécula candidata será submetida às fases pré-clínica e clínica. A fase pré-clínica abrange os ensaios *in vitro* e *in vivo* para a obtenção de informações detalhadas sobre dosagem e toxicidade e destina-se a avaliar a possibilidade da realização dos testes em seres humanos. Após a fase pré-clínica, se houver aprovação, o composto passará para a fase clínica (I, II e III), quando são realizados os testes com seres humanos para avaliar a segurança, a farmacologia e a eficácia terapêutica. A partir dos resultados apresentados, a agência regulatória pode aprovar ou reprovar o novo composto^{6,7}.

Um dos grandes questionamentos que surgem na tomada de decisão sobre a aplicação de recursos em pesquisa e desenvolvimento de um novo fármaco é se os custos elevados resultarão na sua aprovação e serão recompensados com as vendas do medicamento, sobretudo quando se considera que a probabilidade estimada de um fármaco passar por testes clínicos e, eventualmente, ser aprovado é inferior a 12%^{4,8}.

Uma análise comparada mostra que a porcentagem de aprovação de novos fármacos varia entre as várias áreas

terapêuticas. Os fármacos que atuam no sistema nervoso central, incluindo aqueles utilizados em doenças mentais, representam apenas de 5 a 8%, enquanto as doenças infecciosas e cardiovasculares, em torno de 20% cada⁹.

Entre os fatores que desestimulam novos investimentos em pesquisa e desenvolvimento de fármacos na área de saúde mental estão os questionamentos sobre a eficácia dos medicamentos disponíveis¹⁰, as limitações dos modelos animais e ensaios clínicos e o restrito conhecimento das bases neuropatológicas das doenças psiquiátricas¹¹.

Na última década os investimentos na área de saúde mental foram reduzidos em cerca de 70%, o que pode ter impactado na descoberta de fármacos inovadores. Várias indústrias como a Astra Zeneca, nos Estados Unidos e na Europa, fecharam suas instalações de pesquisa e encerram as investigações para o tratamento da esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão e ansiedade¹².

Com tantas patologias crônicas e gastos anuais alarmantes, busca-se compreender o impacto da redução de investimentos em pesquisa e desenvolvimento na área de saúde mental. Esse artigo apresenta o levantamento e a análise dos fármacos aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration) nos últimos 20 anos nas áreas de neurologia e psiquiatria para identificar os fármacos inovadores para o tratamento de doenças mentais.

METODOLOGIA

As informações sobre os fármacos aprovados nas áreas de psiquiatria e neurologia foram obtidas pela pesquisa no site do FDA (Food and Drug Administration¹³, no período de 1997 a 2017. Adicionalmente, para efeito de comparação, foram analisados os fármacos aprovados na área de oncologia.

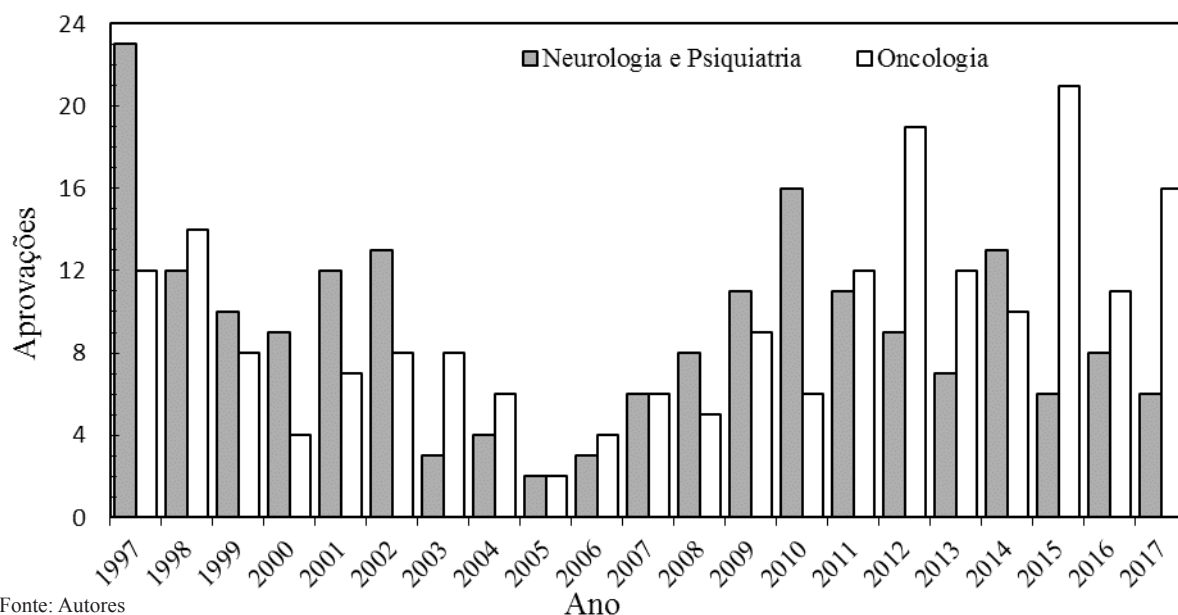
Os fármacos aprovados no período do estudo foram classificados nas seguintes categorias: nova formulação, novo emprego terapêutico, pró-fármaco, análogos estruturais, associações de fármacos e inovação. Como inovações foram considerados apenas os fármacos com estruturas químicas e mecanismos de ação diferentes dos anteriores. A categoria nova formulação abrange os fármacos que foram reapresentados em uma forma farmacêutica diferente na primeira aprovação como, por exemplo, as formas de liberação prolongada. A categoria pró-fármacos compreende as formas latenciadas. Entre os classificados como novo emprego terapêutico, estão os fármacos aprovados para uma aplicação clínica diferente daquela proposta originalmente. Na categoria dos análogos estruturais estão as moléculas desenvolvidas a partir de um protótipo inicial, apresentando analogia com a estrutura química e o mesmo mecanismo de ação do composto de partida. Os dados foram analisados utilizando-se a planilha Microsoft Excel.

RESULTADOS

Os resultados apresentados a seguir foram obtidos pela classificação dos fármacos por áreas, de acordo com o próprio FDA, e nas categorias propostas na metodologia. A Figura 1 apresenta o total de aprovações anuais das áreas de neurologia, psiquiatria e oncologia. As áreas de neurologia

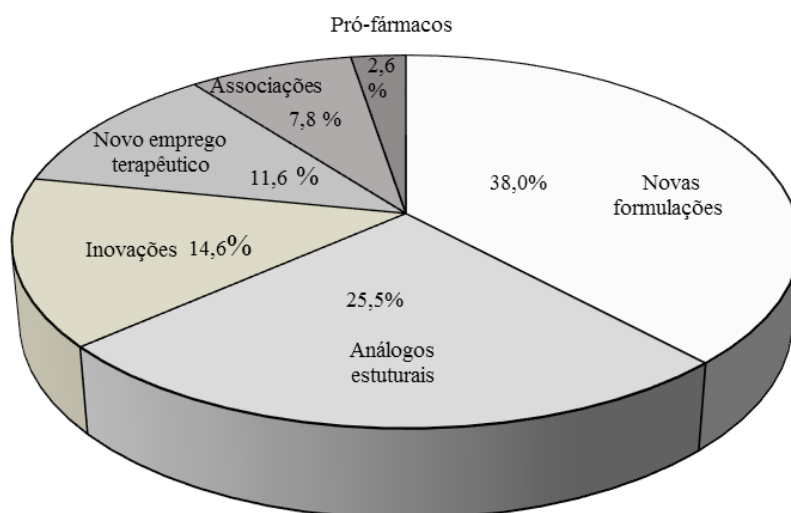
e psiquiatria somadas tiveram 192 aprovações, número muito semelhante ao da oncologia (200).

As aprovações das áreas de neurologia e psiquiatria foram classificadas em diferentes categorias (Figura 2). As novas formulações (38%) e os análogos estruturais (25,5%) correspondem a 63,5% das aprovações, enquanto as inovações representaram apenas 14,6% do total.



Fonte: Autores

Figura 1. Aprovações de fármacos pelo FDA nas áreas de neurologia, psiquiatria e oncologia no período de 1997 a 2017

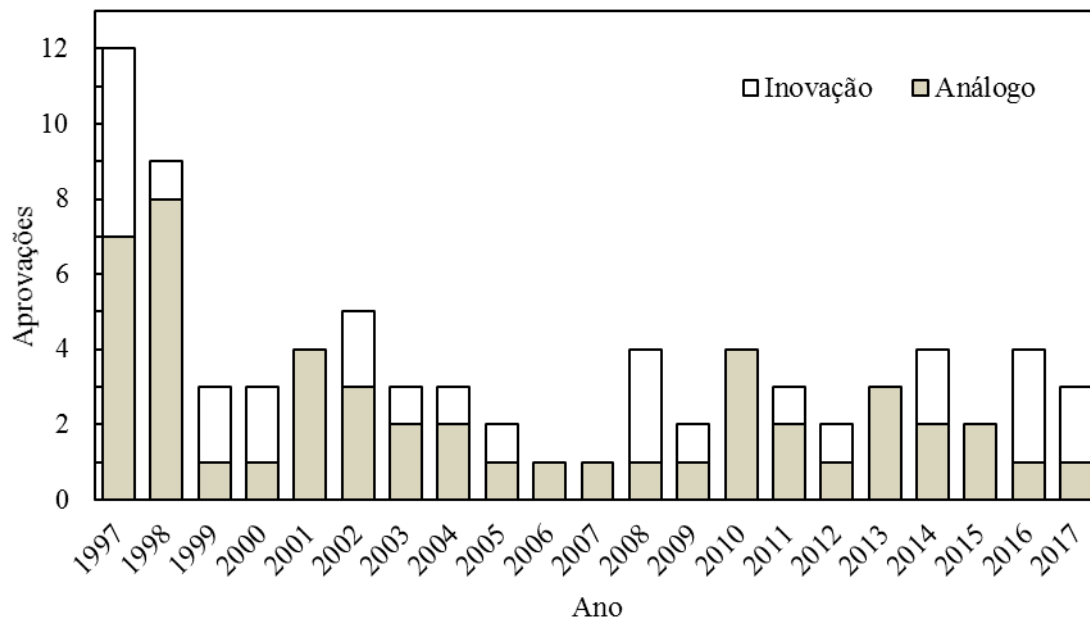


Fonte: Autores

Figura 2. Categorias dos fármacos aprovados pelo FDA nas áreas de neurologia e psiquiatria no período de 1997 a 2017

Os números de aprovações de análogos estruturais e de inovações terapêuticas nas áreas de neurologia e psiquiatria estão apresentados na Figura 3. Após o ano de 1997, ano que ocorreu o lançamento do maior número de

fármacos inovadores (5), há uma redução das inovações, cujo total de aprovações no período 1997-2017 foi inferior ao de análogos estruturais, 28 e 49, respectivamente.

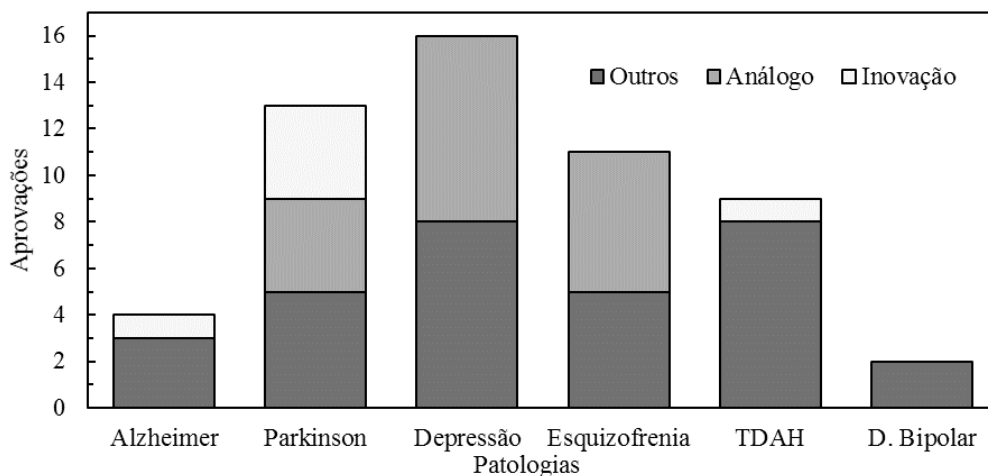


Fonte: Autores

Figura 3. Análogos estruturais e inovações terapêuticas aprovadas pelo FDA nas áreas de neurologia e psiquiatria no período de 1997 a 2017

Os fármacos para o tratamento de doenças mentais, inclusos nas áreas neurologia e psiquiatria do FDA, encontram-se na Figura 4. As aprovações foram divididas em diferentes categorias, observando-se um número

reduzido de fármacos inovadores (6), identificados apenas para as doenças de Parkinson (4), Alzheimer (1) e TDAH (1). Nos casos da doença de Alzheimer e TDAH, não houve aprovações de análogos estruturais, mas apenas em outras categorias.



Fonte: Autores

Figura 4. Fármacos aprovados pelo FDA no período de 1997 a 2017 para as principais doenças mentais

DISCUSSÃO

O FDA é a agência americana que regulamenta a aprovação de novos fármacos e alimentos. Os fármacos aprovados estão contidos no banco de dados *Center Watch*¹³, distribuídos em classes terapêuticas contendo informações gerais, resultados clínicos, efeitos colaterais, mecanismo de ação e informações adicionais relevantes.

Entre as classes terapêuticas, os fármacos da área de oncologia estão entre os primeiros em vendas globais¹⁴. Na presente pesquisa, o número total de aprovações no período 1997-2017 nas áreas de neurologia e psiquiatria foi muito próximo ao da oncologia. Entretanto, nos últimos cinco anos (2013-2017), a área de oncologia (70) teve 43% mais aprovações do que a soma das áreas de neurologia (34) e psiquiatria (6).

O FDA adota os conceitos de “Nova Entidade Química” (NCE) e “Nova Entidade Molecular” (NME). Uma NCE é um composto que não contém uma “fração ativa” que tenha sido aprovada anteriormente, sendo a “fração ativa” uma molécula ou íon, excluindo-se as porções introduzidas que tornem o fármaco um éster, sal ou outro derivado não-covalente, responsável pela ação fisiológica ou farmacológica¹⁵. O termo NME compreende tanto as NCE(s) como os fármacos aprovados anteriormente, como único princípio ativo ou em combinação com outros fármacos, quando indicados para um novo uso terapêutico, apresentados em novas formas farmacêuticas ou como pró-fármacos¹⁶.

Obviamente, um avanço terapêutico, isto é, um novo tratamento que apresenta benefícios aos pacientes quando comparado com outros existentes, deve nortear a aprovação de NME(s).

Ainda de acordo com a Sociedade Internacional de Boletins de Drogas (ISDB), 80% de todas as aprovações anuais, ou seja, as NMEs aprovadas para novos usos clínicos ou como novos produtos, não trazem melhora significativa em relação aos tratamentos já existentes no mercado¹⁷.

Nessa pesquisa consideramos como fármacos inovadores as NCE(s), excluindo-se os análogos estruturais (*me-toos*) que apresentam a estrutura química e o mecanismo de ação idêntico ou muito semelhante ao protótipo.

As NME(s) aprovadas pelo FDA abrangem as diversas categorias (nova formulação, novo emprego terapêutico, pró-fármaco e associações de fármacos) e não exclusivamente NCE(s). Se as NCE(s) foram divididas em fármacos inovadores e análogos estruturais, as aprovações nas áreas de neurologia e psiquiatria, distribuídas nas diferentes categorias, permitem observar que o número de inovadores é inferior ao de novas formulações e análogos estruturais, correspondendo a 14,6, 38 e 25,5 %, respectivamente.

O metilfenidato, por exemplo, foi aprovado como psicoestimulante em 1955 para o tratamento da fadiga

crônica, estados depressivos e letargia, entre outros. Posteriormente, com o estabelecimento do conceito do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) no DSM-IV¹⁸, tornou-se o fármaco de referência para esse distúrbio. No período analisado, foram aprovadas formulações de metilfenidato de liberação prolongada (Ritalin CD[®], Quillivant SR[®]) e transdérmica (Daytrana[®]), assim como o dexmetilfenidato (Focalin[®]), o isômero dextro (ativo) do metilfenidato, para a mesma finalidade terapêutica, não sendo, portanto, classificados como inovações. Outro exemplo, o antidepressivo paroxetina, inibidor seletivo da recaptção de serotonina, inicialmente aprovado em 1996, teve uma formulação de liberação prolongada (Paxil CR[®]) aprovada em 1999. Essa mesma formulação em 2020, foi aprovada para um novo emprego terapêutico: o distúrbio de pânico.

Diversas NME(s) aprovadas pelo FDA não foram consideradas inovações, como os pró-fármacos e as associações de fármacos. Um exemplo de pró-fármaco é o dimesilato de lisdexanfetamina (pró-fármaco da dextroanfetamina), aprovado em 2007 para o TDAH, com ação mais duradoura e menor o risco de dependência, já que exige conversão enzimática em dextroanfetamina¹⁹. A associação dos fármacos memantina (antagonista do receptor NMDA) e donepezila (inibidor da acetilcolinesterase) para a doença de Alzheimer foi aprovada em 2014, entretanto, ambos haviam sido aprovados separadamente para mesma finalidade terapêutica em 1996 e 2003, respectivamente.

A análise criteriosa dos fármacos aprovados pelo FDA no período 1997-2017 permite identificar vários análogos estruturais, ou seja, fármacos estruturalmente semelhantes a um protótipo aprovado anteriormente. Esses análogos exibem mecanismo de ação semelhante ao do protótipo, com diferenças apenas em termos de propriedades físico-químicas, tempo de meia-vida, duração de ação, biodisponibilidade ou forma farmacêutica¹³.

No período avaliado, o FDA aprovou, nas áreas de neurologia e psiquiatria, maior número de análogos estruturais (49) do que o de fármacos inovadores (28). Observa-se que anos de 2001, 2006, 2007, 2010, 2013 e 2015 não houve aprovações dos classificados como inovadores, enquanto nos anos de 1998, 2003, 2004, 2005, 2009, 2011 e 2012 apenas um fármaco inovador foi aprovado.

Nos bancos de dados do FDA, os fármacos da área de saúde mental estão apresentados em duas classes terapêuticas: neurologia e psiquiatria. Na área de neurologia estão as doenças de Alzheimer e Parkinson, por exemplo. Na área de psiquiatria encontram-se patologias como depressão, esquizofrenia, transtorno bipolar e o transtorno de pânico. Como a abrangência em termos de aplicações terapêuticas, principalmente na área de neurologia é bastante ampla, as aprovações do FDA foram avaliadas para as principais patologias da área de saúde mental: depressão, esquizofrenia, transtorno bipolar, TDAH,

doença de Parkinson e doença de Alzheimer. Nesse caso, foram identificados apenas seis fármacos inovadores nos últimos 20 anos: quatro para doença de Parkinson, um para a doença de Alzheimer e um para o TDAH.

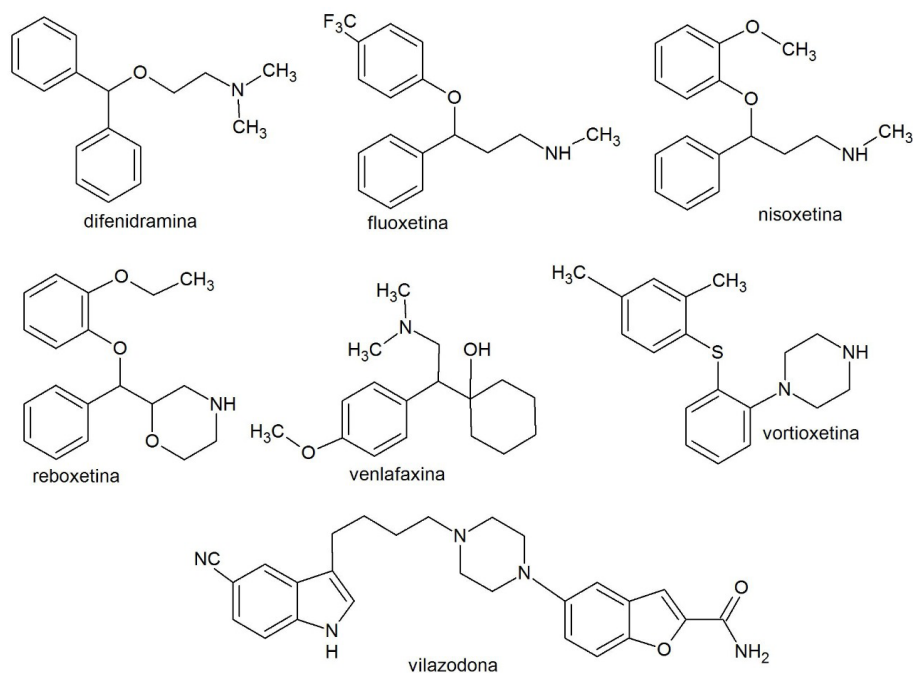
A depressão, segundo as estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), será a doença que mais atingirá pessoas no mundo até 2020. Além das perspectivas alarmantes, o tratamento terapêutico da depressão é causa de preocupação, pois vem sendo afetado pela redução de investimentos em pesquisa e, conseqüentemente, na descoberta de fármacos mais eficazes²⁰. A farmacoterapia da depressão iniciou em 1956, quando Zeller et al.²¹ comprovaram que a iproniazida, um fármaco planejado para o tratamento da tuberculose, inibia a enzima monoaminoxidase (MAO). A partir dessa descoberta, a MAO tornou-se um importante alvo terapêutico para o tratamento da depressão.

Entre os inibidores da MAO, a tranilcipromina, um inibidor irreversível e não-seletivo, foi sintetizada na década de 40 como um análogo de amfetamina. Entretanto, apenas em 1959 foi publicado o primeiro estudo clínico da tranilcipromina como um IMAO²². Algumas complicações decorrentes da interação com aminas vasopressoras e alimentos contendo tiramina com a conseqüente ocorrência de crises hipertensivas limitaram o uso dos IMAO irreversíveis. A partir da descoberta das isoformas A e B da MAO, as pesquisas voltaram-se para o desenvolvimento de fármacos seletivos. A selegilina, o primeiro inibidor seletivo da MAO_B, apresentou emprego terapêutico na

doença de Parkinson. Na seqüência, surgiu a clorgilina, o primeiro inibidor seletivo de MAO_A, mas apresentando entre as reações adversas graves a hipertensão^{23,24}. Mais tarde, foram sintetizados fármacos seletivos e reversíveis da MAO_A, como a moclobemida, que permite o metabolismo da tiramina da dieta e, conseqüentemente, reduz o risco de crises hipertensivas²⁵.

Na mesma década da descoberta dos IMAO, surgiu a imipramina (1957), o primeiro representante da classe dos antidepressivos tricíclicos (ADTs), resultante da modificação estrutural da clorpromazina, um antipsicótico da classe das fenotiazinas²⁶.

Na década de 1980, ocorreu um grande avanço no tratamento da depressão com a descoberta da fluoxetina (Figura 5), um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), aprovado em 1987. A classe dos ISRS mostrou-se muito promissora, pois além da seletividade, apresentava menos efeitos adversos que os ADTs e IMAOs existentes²⁷. O padrão estrutural 3-fenoxi-3-fenil-propanolamina da fluoxetina foi resultante da modificação estrutural da difenidramina, um anti-histamínico da classe das etanolaminas, com fraca ação antidepressiva²⁸. Com o mesmo padrão estrutural da fluoxetina, foram descobertos os inibidores seletivos da recaptação de norepinefrina (ISRN): nisoxetina, atomoxetina e reboxetina. Ainda, surgiram outras classes de antidepressivos como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina (ISRSN)²⁷, como a venlafaxina, aprovada em 1997.



Fonte: Autores

Figura 5. Fórmulas estruturais da difenidramina (anti-histamínico) e de antidepressivos

O planejamento de novos antidepressivos está baseado nas descobertas dos IMAOs e ADTs da década de 1950 que respaldaram a hipótese das aminas biogênicas (referência às aminas neurotransmissoras norepinefrina, serotonina e dopamina) da depressão. Em termos de novos alvos farmacológicos, observa-se que a classe dos antidepressivos encontra-se estagnada, uma vez que o desenvolvimento dos novos fármacos permanece baseado no mecanismo de ação de classes anteriores²⁹. Essa realidade pode ser evidenciada pelos antidepressivos vilasodona e vortioxetina. A vilasodona, aprovada em 2011, atua como um ISRS e também como agonista parcial do receptor 5HT_{1A}³⁰, enquanto a vortioxetina, aprovada em 2013, apresenta efeito agonista ou antagonista de vários receptores da serotonina (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₃, 5-HT_{1D} e 5-HT₇)³¹, portanto, ambos possuem mecanismos de ação essencialmente relacionados com aumento dos níveis de serotonina, sem alteração significativa quando comparados com os fármacos ISRS.

A esquizofrenia é uma doença de alto impacto global, econômico e social que atinge cerca de 0,5 a 0,8% da população mundial³², porém o índice de inovações farmacológicas está bem reduzido nos últimos 20 anos.

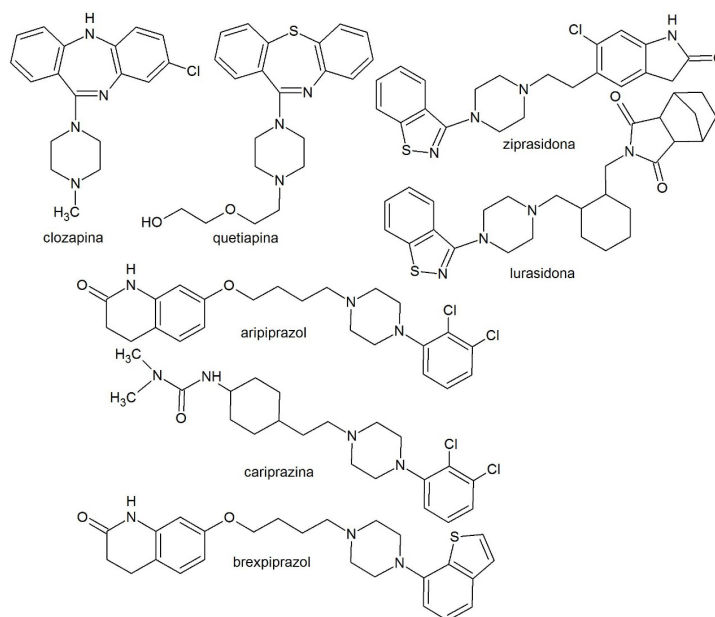
O avanço terapêutico no tratamento da esquizofrenia ocorreu com o desenvolvimento dos antagonistas dopaminérgicos D₂ que atuam por bloqueio dopaminérgico pós-sináptico, iniciado com a clorpromazina, um derivado fenotiazínico descoberto casualmente nos estudos de análogos da prometazina na década de 1950^{32,33}. Desde então, foram desenvolvidos vários análogos estruturais, porém nenhum com eficácia superior à clorpromazina, pois diferem apenas em termos de doses e efeitos colaterais³³.

A partir do estudo da relação estrutura-atividade de hipnalgésicos derivados da petidina, Janssen desenvolveu uma nova classe de agentes antipsicóticos de alta potência: as butirofenonas. O protótipo dessa classe é o haloperidol, sintetizado em 1958. Ainda na busca de moléculas mais eficientes, no final da década de 80, John Kane comprovou a eficácia e ausência de efeitos motores extrapiramidais da clozapina, o que abriu caminho para o desenvolvimento de novos antipsicóticos atípicos³³.

Muitos antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona, olanzapina, ziprasidona, quetiapina, aripiprazol e cariprazina, foram desenvolvidos como opção de tratamento eficaz e redução dos sintomas negativos da esquizofrenia³⁴. Os atípicos, de modo geral, possuem ação serotoninérgica adicional ao efeito dopaminérgico, melhorando sintomas positivos e negativos e reduzindo os efeitos extrapiramidais. Além disso, diferem uns dos outros na inibição da recaptção de serotonina e norepinefrina ou por atuarem em diversos receptores distintos (5HT_{1A}, 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₆, 5HT₇, D₁-D₄, α₁, α₂, H₁, M₁)³⁴.

No período 1997-2017, foram aprovados pelo FDA 6 novos antipsicóticos atípicos (quetiapina, aripiprazol, cariprazina, lurasidona, ziprasidona e brexpiprazol) (Figura 6) e 5 novas formulações. Todos se encaixam no conceito de NME(s) por apresentarem alguma vantagem clínica, porém nenhum representa um fármaco inovador.

Entre as novas formulações, um exemplo é a forma injetável de liberação prolongada do aripiprazol (Aristada®), aprovada em 2015, com a vantagem de prolongar o efeito e reduzir o número de aplicações e possíveis efeitos colaterais.



Fonte: Autores

Figura 6. Fórmulas estruturais de antipsicóticos atípicos

A quetiapina, aprovada em 1997, é um análogo estrutural da clozapina com ação serotoninérgica e interação com receptores α_1 ³⁴. A ziprasidona e lurasidona são análogos estruturais da risperidona, um antipsicótico atípico aprovado em 1993 que tem como alvos moleculares os receptores 5-HT₂ e D₂ com efeitos extrapiramidais reduzidos e melhora dos sintomas negativos^{34,35}.

O aripiprazol, aprovado em 2002, é um fármaco originado pela fusão do grupamento aminotiazol com o esqueleto estrutural das benzazepinas, determinante para o efeito agonista parcial D₂³⁶. Além disso, tem ação agonista parcial de receptor 5-HT_{1A} e antagonista 5-HT_{2A}, sendo esse último responsável por reduzir os efeitos adversos comuns nos fármacos anteriores³⁴, no entanto, não pode ser classificado como um fármaco inovador.

Os antipsicóticos mais recentes foram os fármacos cariprazina e brexpiprazol, aprovados em 2015. A cariprazina foi desenvolvida durante a otimização de uma série de derivados 4-aril-piperazínicos³⁷. Apesar de possuir mecanismo de ação semelhante ao do aripiprazol, apresenta também efeito agonista parcial do receptor D₃, sendo mais eficaz na redução dos sintomas negativos e cognitivos da doença, caracterizando um avanço terapêutico, mas não uma inovação de fato. O brexpiprazol é análogo do aripiprazol com maior potência serotoninérgica e alguma vantagem clínica em relação ao aripiprazol³⁸.

O distúrbio bipolar é uma doença crônica com prevalência de 2% na população mundial; os custos diretos e indiretos com o tratamento foram estimados em US\$ 151 bilhões em 2009³⁹. O tratamento concentra-se na estabilização do humor, tendo como objetivo a manutenção do humor estável, por meio da prevenção de recaídas, redução de sintomas sub-limítrofes e melhora do funcionamento social e ocupacional. O fármaco tipicamente utilizado é o lítio, um estabilizador de humor desenvolvido na década de 1970. A partir da década de 1980, foram empregados a carbamazepina e o ácido valpróico e, em seguida, os antipsicóticos atípicos, eficazes no tratamento agudo, bem como os antidepressivos³⁹.

A farmacoterapia do distúrbio bipolar é relativamente complexa já que os fármacos que tratam os episódios depressivos podem causar esquizofrenia e vice-versa. É baseada no tratamento de doenças secundárias, com o uso de antipsicóticos e antidepressivos. Os avanços terapêuticos são poucos e o conhecimento fisiopatológico é escasso, o que dificulta a identificação de novos alvos farmacológicos e o desenvolvimento de fármacos. Além disso, o lítio, único composto específico para o tratamento, não tem seu mecanismo muito bem conhecido e tal elucidação poderia ser crucial para o desenvolvimento de novos fármacos³⁹.

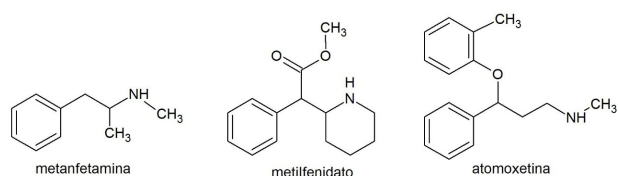
Além do uso clínico na esquizofrenia, a cariprazina (Figura 6) também foi aprovada para o tratamento do transtorno bipolar no ano de 2015, caracterizando um novo emprego terapêutico. Ademais, para o transtorno bipolar, houve apenas outra aprovação: uma formulação

oral de liberação controlada do ácido valpróico, em 2008, considerada mais vantajosa por reduzir efeitos colaterais exacerbados observados com a formulação tradicional.

Outro distúrbio da área de saúde mental é o TDAH, descrito como uma patologia de desordem neurológica, sendo caracterizada pela dificuldade em manter o foco de atenção e permanecer nele. O resultado é um prejuízo ao indivíduo em relação ao seu desenvolvimento e relacionamento social⁴⁰.

A primeira classe de fármacos utilizados para o tratamento de TDAH foi a dos psicoestimulantes como o metilfenidato, um derivado piperidínico comercializado a partir da década de 1960 com o nome de Ritalina®. Outra classe terapêutica clinicamente útil no tratamento desta doença são os antidepressivos inibidores da recaptação de dopamina e norepinefrina. Na década de 90, foi evidenciada a utilidade dos agonistas α adrenérgicos como a clonidina¹⁹.

Durante as duas últimas décadas, apenas a atomoxetina, aprovada em 2002, foi classificada como inovação terapêutica entre os fármacos aprovados pelo FDA para o tratamento do TDAH. A atomoxetina é um inibidor da recaptação de norepinefrina, portanto, difere dos psicoestimulantes como a metanfetamina e o metilfenidato (Figura 7), que além de possuírem efeitos colaterais mais severos, com a possibilidade de morte súbita e retardo no crescimento, são potenciais fármacos de abuso⁴¹. Mesmo com o desenvolvimento de outras classes, o metilfenidato ainda é o medicamento mais utilizado para o tratamento de TDAH, cujo aumento na produção foi de aproximadamente 400% entre os anos de 2002 a 2006⁴².



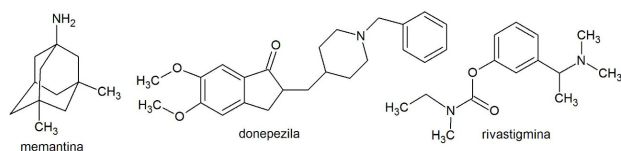
Fonte: Autores

Figura 7. Fórmula estrutural da metanfetamina e de fármacos para o TDAH

Os tratamentos disponíveis para a Doença de Alzheimer (DA) cobrem todas as hipóteses fisiopatológicas conhecidas da doença. Entretanto, o principal desafio para o desenvolvimento de fármacos eficazes é justamente o desconhecimento desse mecanismo^{43,44}. Inicialmente, foram empregados os inibidores da acetilcolinesterase (IACHÉ) que retardam a degradação da acetilcolina e a progressão da doença⁴⁴. A tacrina, aprovada em 1993, foi o primeiro IACHÉ, porém foi descontinuada pela excessiva hepatotoxicidade. Já a rivastigmina, um derivado

carbamato aprovado em 1988, continua sendo empregada atualmente e atua por inibição pseudo-irreversível das enzimas acetilcolinesterase e butilcolinesterase^{45,46}.

No período avaliado neste trabalho, apenas a memantina foi classificada como uma inovação, enquanto outras três aprovações (tartarato de rivastigmina, bromidrato de galantamina e memantina + donepezila) (Figura 8) se enquadram nas categorias novas formulações e associação de fármacos. Em 2000, o FDA aprovou uma formulação de tartarato de rivastigmina na forma de adesivo transdérmico com o intuito de reduzir os efeitos adversos e garantir adesão ao tratamento. Ainda, em 2007, a mesma formulação foi aprovada também para o tratamento da Doença de Parkinson e, nesse caso, categorizada como novo emprego terapêutico.



Fonte: Autores

Figura 8. Fórmulas estruturais de fármacos para o tratamento da doença de Alzheimer

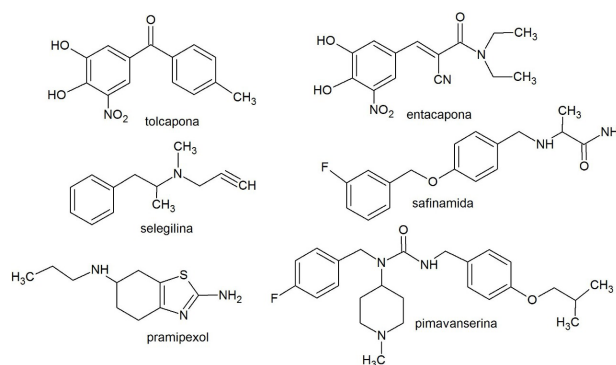
Há evidências de que uma estimulação glutamérgica excessiva pode resultar em excitotoxicidade neuronal. Aprovada no ano de 2003, a memantina é considerada inovação no tratamento da DA pelo novo mecanismo de ação: antagonista não-competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que resulta no bloqueio dos efeitos neurotóxicos dos níveis elevados de glutamato⁴⁷. Este fármaco é o primeiro dessa classe e está indicada para os estágios moderado e grave da DA. Em 2014, foi aprovada a formulação de liberação prolongada da associação com a donepezila, um inibidor reversível da acetilcolinesterase aprovado em 1996, abrangendo as duas hipóteses mais aceitas da etiologia desta doença, com o objetivo de melhorar a efetividade do tratamento.

A farmacoterapia disponível para a doença de Parkinson (DP) é apenas paliativa e fundamenta-se na redução da acetilcolina na fase inicial da doença ou no aumento da dopamina na fase mais avançada, mas sem impedir a progressão da doença⁴⁸.

A levodopa, introduzida na década de 1960, foi considerada um marco no tratamento da DP por atuar como um composto precursor de dopamina. Desde então, as intervenções estão baseadas na terapia dopaminérgica⁴⁸. Os inibidores da dopa descarboxilase (carbidopa e benserazida) atuam periféricamente e aumentam a biodisponibilidade da

levodopa. Os inibidores da MAO_B (selegilina e safinamida) e da COMT (tolcapona e entacapona) permitem reduzir as doses de levodopa pelo bloqueio do metabolismo da dopamina⁴⁸.

No período analisado, quatro fármacos foram categorizados como inovações: tolcapona, safinamida, pimavanserina e pramipexol (Figura 9).



Fonte: Autores

Figura 9. Fórmulas estruturais de fármacos de antiparkinsonianos

A tolcapona foi aprovada em 1998 e considerada inovação por ser o primeiro inibidor da COMT, seguida do seu análogo estrutural entacapona. Já o pramipexol, aprovado em 1997, considerado inovação pela atividade agonista D₂ e D₃, sendo eficaz no início da doença como monoterapia e em estágios avançados, como terapia adjuvante com L-dopa⁴⁹. A pimavanserina (2016), também é um fármaco inovador pela ação como agonista inverso e seletivo da serotonina (5-HT_{2A}), diminuindo alucinações e delírios associados à psicose provocados pela doença⁵⁰. A selegilina, aprovada em 1996, foi o primeiro inibidor seletivo da MAO_B. A safinamida, aprovada em 2017, apesar de também inibir seletivamente a MAO_B, não possui o mesmo padrão estrutural da selegilina (feniletilamina) e exibe outros efeitos como o bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes, a modulação de canais de cálcio e a inibição da liberação de glutamato⁵¹, sendo classificada como uma inovação.

CONCLUSÃO

Os resultados da pesquisa dos medicamentos aprovados pelo FDA no período 1997-2017 para as principais patologias da área de saúde mental revelam um limitado número de fármacos inovadores, o que pode ser atribuído, ao menos em parte, à redução de investimentos em pesquisa e desenvolvimento. Apesar dos avanços terapêuticos representados por diversas NMEs, principalmente novas formulações e análogos estruturais,

é bastante provável que a descoberta de novos alvos moleculares e, conseqüentemente, novos fármacos não tenham resultado no êxito esperado, apesar de ser uma área de pesquisa extremamente importante e atrativa quando se considera as estimativas de crescimento da prevalência das doenças mentais.

REFERÊNCIAS

- Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, Feigl AB, Gaziano T, Mowafi M, Pandya A, Prettner K, Rosenberg L, Seligman B, Stein A, Weinstein, C. The global economic burden of non-communicable diseases. Geneva: World Economic Forum; 2011 [cited 2011 Sept.]. Available from: http://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf.
- World Health Organization - WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>.
- Hyman SE. Psychiatric drug development: diagnosing a crisis. *Cerebrum*. 2013;2013:5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662213/>.
- MacEwan JP, Seabury S, Aigbogun MS, Kamat S, van Eijndhoven E, Francois C, Henderson C, Citrome L. Pharmaceutical innovation in the treatment of schizophrenia and mental disorders compared with other diseases. *Innov Clin Neurosci*. 2016;13(7-8):17-25. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5022985/>.
- DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J Health Econ*. 2016;47:20-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>.
- Lombardino JG, Lowe JAIII. The role of the medicinal chemist in drug discovery – then and now. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(10):853-62. doi: 10.1038/nrd1523.
- Lipsky MS, Sharp LK. From idea to market: the drug approval process. *J Am Board Fam Pract*. 2001;14:362-7. Available from: <http://www.jabfm.org/content/14/5/362.long>.
- Dickson M, Gagnon JP. The cost of new drug discovery and development. *Rev Discovery Med*. 2004;4(22):172-9. Available from: <http://www.discoverymedicine.com/Michael-Dickson/2009/06/20/the-cost-of-new-drug-discovery-and-development/>.
- Kola I. The state of innovation in drug development. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(2):227-30. doi: 10.1038/sj.clpt.6100479.
- Pies R. Are antidepressants effective in the acute and long-term treatment of depression? Sic et non. *Innov Clin Neurosci*. 2012;9(5-6):31-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3398684/>.
- Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008;455(7215):894-902. doi: 10.1038/nature07455.
- Miller G. Is pharma running out of brainy ideas? *Science*. 2010;329(5991):502-4. doi: 10.1126/science.329.5991.502.
- CenterWatch. CenterWatch: Clinical Research and Drug Information; c2017 [cited 2017 Nov 11]. Available from: <https://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approved-drugs/>.
- MacEwan JP, Seabury S, Aigbogun MS, Kamat S, van Eijndhoven E, Francois C, Henderson C, Citrome L. Pharmaceutical innovation in the treatment of schizophrenia and mental disorders compared with other diseases. *Innov Clin Neurosci*. 2016; 13(7-8):17-25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5022985/>.
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). New chemical entity exclusivity determinations for certain fixed-combination drug products. Guidance for Industry. Silver Spring, MD; 2014 [cited 2017 Nov 12]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm386685.pdf>.
- FDA US Food & Drug Administration. New drugs at FDA: CDER's new molecular entities and new therapeutic biological products. Silver Spring, MD: FDS; 2017 [cited 2017 Nov 12]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/default.htm>.
- Kopp C. What is a truly innovative drug? New definition from the International Society of Drug Bulletins [editorial]. *Can Fam Physician*. 2002;48:1413-26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2214112/pdf/12371294.pdf>.
- American Psychiatric Association (APA). DSM-IV - Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC; 1994.
- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica*. 11a ed. Porto Alegre: Artmed; 2017. p.1176.
- Marcus M, Yasamy MT, Van Ommeren M, Chisholm D, Saxena S. Depression: a global public health concern. Geneva: WHO Department of Mental Health and Substance Abuse; 2012. Available from: http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf.
- Zeller EA, Barsky J. In vivo inhibition of liver and brain monoamine oxidase by 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1952;81(2):459-61. doi: <https://doi.org/10.3181/00379727-81-19910>.
- Ulrich S, Ricken R, Adli M. Tranylcypromine in mind (part I): review of pharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(8):697-713. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.05.007>.
- Livingston MG, Livingston HM. Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. *Drug Saf*. 1996;14(4):219-27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8713690>.
- Miklya I. The significance of selegiline/(-)-deprenyl after 50 years in research and therapy (1965-2015). *Mol Psychiatry*. 2016;21(11):1499-1503. doi: 10.1038/mp.2016.127.
- Finberg JPM, Rabey JM. Inhibitors of MAO-A and MAO-B in psychiatry and neurology. *Front Pharmacol*. 2016;7:340. eCollection 2016. doi: 10.3389/fphar.2016.00340.
- Aguiar CC, Castro TR, Carvalho AF, Vale OC, Sousa FC, Vasconcelos SM. Drogas antidepressivas. *Acta Med Port*. 2011;24:91-8. Disponível em: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/339/109>.

27. Romeiro LAS, Fraga CAM, Barreiro EJ. Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da depressão: uma visão da química medicinal. *Quim Nova*. 2003;26(3):347-58. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422003000300012>.
28. Wong DT, Bymaster FP, Engleman EA. Prozac (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication. *Life Sci*. 1995;57(5):411-41. doi: [10.1016/0024-3205\(95\)00209-O](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)00209-O).
29. Pacher P, Kecskemeti V. Trends in the development of new antidepressants. Is there a light at the end of the tunnel? *Curr Med Chem*. 2004;11(7):925-43. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867043455594>.
30. Arif K. Vilazodone, a novel dual-acting serotonergic antidepressant for managing major depression. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(11):1753-76. doi: <https://doi.org/10.1517/13543780903286396>.
31. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther*. 2014;145:43-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.07.001>.
32. Carpenter WT, Koenig JI. The evolution of drug development in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(9):2061-79. doi: [10.1038/sj.npp.1301639](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301639).
33. Lehmann HE, Ban TA. The history of the psychopharmacology of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1997;42(2):152-62. doi: <https://doi.org/10.1177/070674379704200205>.
34. Krebs M, Leopold K, Hinzpeter A, Schaefer M. Current schizophrenia drugs: efficacy and side effects. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(8):1005-16. doi: <https://doi.org/10.1517/14656566.7.8.1005>.
35. Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, Tagashira R, Matsumoto K, Nishikawa H, Ueda Y, Toma S, Oki H, Tanno N, Saji I, Ito A, Ohno Y, Nakamura M. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;334(1):171-81. doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.110.167346>.
36. Xiong H, Wu Y, Lehr SG, Blackwell W, Steelman G, Hulsizer J, Urbanek RA. Efficient and scalable synthesis of thiazole fused benzazepine as a D2 partial agonist. *Tetrahedron Lett*. 2012;53(44):5833-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.08.035>.
37. Ágai-Csongor É, Domány G, Nógrádi K, Galambos J, Vágó I, Keserü GM, Greiner I, Laszlovszky I, Gere A, Schmidt E, Kiss B, Vastag M, Tihanyi K, Sággy K, Laszy J, Gyertyán I, Zájér-Balázs M, Gémesi L, Kapás M, Szombathelyi Z. Discovery of cariprazine (RGH-188): a novel antipsychotic acting on dopamine D3/D2 receptors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012;22(10):3437-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.03.104>.
38. Citrome L. Brexpiprazole: a new dopamine D2 receptor partial agonist for the treatment of schizophrenia and major depressive disorder. *Drugs Today*. 2015;51(7):397. doi: [10.1358/dot.2015.51.7.2358605](https://doi.org/10.1358/dot.2015.51.7.2358605).
39. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1672-82. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60857-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60857-0).
40. Andrade CRM, Silva WAP, Belizário-Filho JF, Silveira JCC. Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). *Rev Med Minas Gerais*. 2011;21(4):455-64. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/165#>.
41. Rowland AS, Lesesne CA, Abramowitz AJ. The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a public health view. *MRDD Res Rev*. 2002;8(3):162-70. doi: [10.1002/mrdd.10036](https://doi.org/10.1002/mrdd.10036).
42. Silva ACP, Luzio CA, Santos KYP, Yasui S, Dionísio GH. A explosão do consumo de ritalina. *Rev Psicol UNESP*. 2012;11(2). Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/127245/ISSN1984-9044-2012-11-02-44-57.pdf?sequence=1>.
43. Chaves MB, Aversi-Ferreira TA. Terapia medicamentosa da doença de Alzheimer. *Rev Eletrônica Farmácia*. 2008;5(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.5216/ref.v5i1.4608>.
44. Rey NA, Falco AD, Cukierman DS, Hauser-Davis RA. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Quim Nova*. 2016;39(1):63-80. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>.
45. Engelhardt E, Brucki SMT, Cavalcanti JLS, Forlenza OV, Laks J, Vale FAC. Tratamento da doença de Alzheimer: recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(4):1104-12. Disponível em: http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/33566/6167090_312361.pdf.
46. Sayeg N. Como diagnosticar e tratar doença de Alzheimer. *Rev Bras Med*. 2012;69(1):97-109. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=003&id_materia=5292.
47. Araújo RS, Pondé MP. Eficácia da memantina na doença de Alzheimer em seus estágios moderado a grave. *J Bras Psiquiatr*. 2006;55(2):148-53. doi: <https://doi.org/10.1590/S0047-20852006000200009>.
48. Bravo PAF, Nassif MC. Doença de Parkinson: terapêutica atual e avançada. *Infarma*. 2006;18(9/10). Disponível em: <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/12/inf25a29.pdf>.
49. Bennett JP Jr, Piercey MF. Pramipexole – a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1999;163(1):25-31. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(98\)00307-4](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(98)00307-4).
50. Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, Dhall R, Ballard C. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9916):533-40. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62106-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62106-6).
51. Müller T. Emerging approaches in Parkinson's disease – adjunctive role of safinamide. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;(12):1151-60. doi: [10.2147/TCRM.S86393](https://doi.org/10.2147/TCRM.S86393).

Submetido em: 31.01.2018

Aceito em: 22.10.2018