

# O EFEITO DA LURASIDONA SOBRE A ANEDONIA EM PACIENTES ADULTOS COM DEPRESSÃO BIPOLAR

Bernardo Banducci Rahe, MD;<sup>1,2</sup> Thiago Matos de Araújo, PhD;<sup>2</sup> Daniela Soares Razolli, PhD;<sup>2</sup> Roger S. McIntyre, MD;<sup>3,4</sup> Andrei Pikalov, MD, PhD;<sup>7</sup> Yongcai Mao, PhD;<sup>7</sup> Michael Tocco, PhD<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Faculdade Santa Marcelina, São Paulo, SP; <sup>2</sup>Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda., São Paulo, SP; <sup>3</sup>Unidade de Psicofarmacologia de Distúrbios do Humor, Rede de Saúde Universitária, Toronto, ON, Canadá; <sup>4</sup>Instituto de Ciências Médicas e Departamentos de Psiquiatria e Farmacologia, Universidade de Toronto, Toronto, ON, Canadá; <sup>5</sup>Centro de Excelência em Tratamento Rápido Canadense, Mississauga, ON, Canadá; <sup>6</sup>Fundação Cérebro e Cognição Descoberta, Toronto, ON, Canadá; <sup>7</sup>Sunovion Pharmaceuticals Inc., Fort Lee, NJ, e Marlborough, MA

## RESUMO

**Introdução:** Durante o curso do transtorno bipolar, a depressão é a sintomatologia predominante, variando em gravidade desde os episódios depressivos maiores até a depressão subsindrômica mais leve. Um dos sintomas mais comuns e incapacitantes da depressão bipolar é a anedonia, que tem sido relatada como sendo associada a um pior prognóstico, incluindo o comprometimento da qualidade de vida e da funcionalidade. Lurasidona tem demonstrado eficácia no tratamento da depressão bipolar em pacientes adultos e pediátricos com 13-17 anos de idade. Esta análise *post-hoc* avaliou a eficácia da lurasidona na melhora da anedonia e determinou até que ponto a melhora na anedonia estava associada à melhora na qualidade de vida e na funcionalidade.

**Métodos:** Os pacientes com depressão bipolar I (Escala de Classificação da Depressão de Montgomery-Asberg [MADRS] ≥ 20) foram randomizados para 6 semanas de tratamento duplo-cego uma vez ao dia com lurasidona em doses de 20-60 mg/dia e 80-120 mg/dia (N=161 e N=162, respectivamente) ou placebo (N=162). A anedonia foi medida usando o item-8 (incapacidade de sentir prazer/interesse reduzido) na MADRS. O critério de resposta à anedonia consistiu em uma pontuação ≤ 2 (anedonia leve a ausência de anedonia) do item-8 na semana 6. Uma análise mediacional foi realizada para determinar até que ponto a melhora na anedonia mediou a melhora na *Sheehan Disability Scale* (SDS) e no Questionário de Satisfação, Prazer e Qualidade de Vida (Q-LES-Q).

**Resultados:** No período basal, 276/485 (56,9%) dos pacientes apresentavam anedonia moderada a severa (item-8 ≥ 4). O tratamento com lurasidona reduziu significativamente as pontuações médias totais da MADRS na semana 6 tanto para o grupo de 20-60 mg/dia (-15,4; tamanho do efeito=0,51) quanto para o grupo de 80-120 mg/dia (-15,4; tamanho do efeito=0,51) em comparação ao placebo (-10,7). A lurasidona também reduziu significativamente o item-8 de anedonia na semana 6 tanto para o grupo de 20-60 mg/dia (-1,8; P=0,002; tamanho do efeito=0,38) quanto para o grupo de 80-120 mg/dia (-1,7; P=0,002; tamanho do efeito=0,38) em comparação ao placebo (-1,3). Uma análise mediacional mostrou que 56,9% (IC de 95% de Wald, 32,4, 81,4) do efeito da lurasidona total na melhora da pontuação total do Q-LES-Q foram mediados pela melhora na pontuação do item-8 de anedonia (P<0,0001). Uma porcentagem significativa (48,4%; IC de 95% de Wald, 22,8, 74,0) do efeito da lurasidona na melhora da pontuação total da SDS também foi mediada pela melhora na pontuação do item-8 de anedonia (P<0,0005).

**Conclusão:** Os resultados desta análise *post-hoc* sugerem que a lurasidona é um tratamento eficaz para a anedonia em pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar I que apresentam episódios depressivos maiores, moderados a severos. A melhora tanto na qualidade de vida quanto na funcionalidade pareceu ser amplamente mediada pela melhora da anedonia, indicando que a melhora da incapacidade generalizada dos pacientes de sentir prazer ou se interessar pelo seu ambiente pode ser um alvo terapêutico importante para o tratamento da depressão bipolar.

Identificador do ClinicalTrials.gov: NCT00868699

## INTRODUÇÃO

- Durante o curso do transtorno bipolar, a depressão é a sintomatologia predominante, variando em gravidade desde os principais episódios depressivos até a depressão subsindrômica mais leve.
- Um dos sintomas mais comuns e incapacitantes da depressão bipolar é a anedonia, que tem sido relatada como sendo associada a um pior prognóstico, incluindo a deterioração da qualidade de vida e da funcionalidade.
- Lurasidona tem demonstrado eficácia no tratamento da depressão bipolar.
- O objetivo desta análise *post-hoc* foi avaliar a eficácia da lurasidona na melhora da anedonia e em que medida a melhora da anedonia está associada à melhora da qualidade de vida e da funcionalidade do paciente.

## MÉTODOS

- Esta é uma análise *post-hoc* de um estudo de 6 semanas, duplo-cego, controlado por placebo de pacientes com depressão bipolar randomizados para receber lurasidona (20-60 mg/dia ou 80-120 mg/dia) ou placebo.

### Principais critérios de inclusão no estudo

- Pacientes ambulatoriais adultos, ≥ 18 ≤ 75 anos de idade
- Diagnóstico de transtorno bBipolar I conforme o DSM-IV-TR com episódio depressivo atual
- Episódio depressivo com duração entre ≥ 4 semanas e < 12 meses
- Com ou sem ciclo rápido, sem características psicóticas
- Pontuação ≥ 20 na MADRS na seleção e no período basal
- YMRS ≤ 12 na seleção e no período basal

### As medidas de eficácia incluíram

- Escala de Classificação da Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS; resultado primário *a priori*)
- Impressão Clínica Global, versão de Transtorno Bipolar, Gravidade da Depressão (CGI-BP-S)
- Item-8 de Anedonia (AH-8) da MADRS: "incapacidade de sentir"
  - Critérios para a anedonia moderada a severa: pontuação ≥ 4 do Item-8: "Perda de interesse pelo seu ambiente. Perda de sentimentos por amigos e conhecidos"
- Subescala de anedonia (ANH5) da MADRS – uma soma dos 5 itens seguintes: 1 (tristeza aparente), 2 (tristeza relatada), 6 (dificuldades de concentração), 7 (assituidade) e 8 (incapacidade de sentir)
  - Critérios para a anedonia moderada a severa: pontuação ≥ 18 da ANH5
- Pontuação total da *Sheehan Disability Scale* (SDS)
- Questionário de Satisfação, Prazer e Qualidade de Vida – Resumido (Q-LES-Q)

### Análises estatísticas

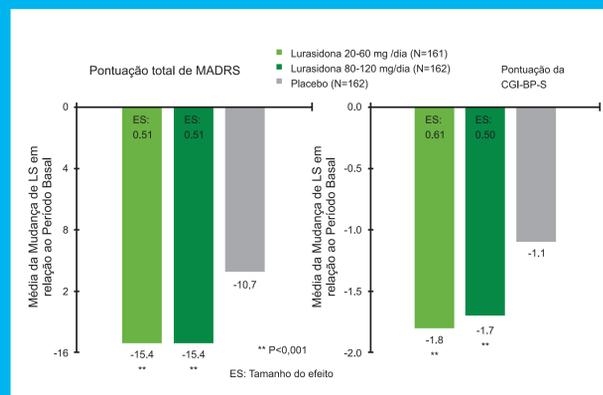
- A mudança nas medidas da anedonia foi avaliada pela análise do MMRM da *intention to treat population* (ITT)
- Análises correlacionais (no período basal e mudança do desfecho) foram realizadas para AH-8 e ANH5 e SDS/Q-LES-Q
- Análises mediacionais foram realizadas para determinar em que medida a melhora na anedonia mediou a melhora na SDS e no Q-LES-Q

## RESULTADOS

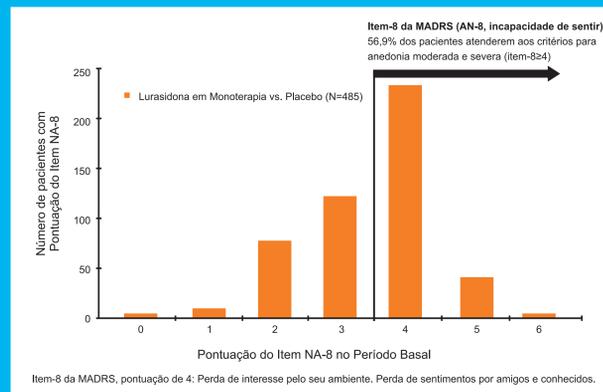
**Tabela 1. Características dos Pacientes no Período Basal (população com intenção de tratar)**

Característica	Lurasidona 20-60 mg/dia (N=161)	Lurasidona 80-120 mg/dia (N=162)	Placebo (N=162)
Sexo feminino, %	57%	60%	54%
Idade, anos, média (SD)	41,3 (12,3)	42,0 (12,4)	41,2 (12,5)
Medidas de eficácia do Período Basal, média (SD)			
Pontuação total da MADRS	30,3 (5,0)	30,6 (4,9)	30,5 (5,0)
Pontuação da CGI-Gravidade da depressão bipolar (CGI-BP-S)	4,5 (0,6)	4,6 (0,6)	4,5 (0,6)
Item-8 de Anedonia (AH-8) da MADRS	3,5 (1,0)	3,5 (1,0)	3,4 (1,0)
Subescala de anedonia (ANH5) da MADRS	18,1 (2,8)	18,4 (2,7)	18,1 (2,8)
Pontuação total da <i>Sheehan Disability Scale</i> (SDS)	19,7 (4,8)	19,8 (5,6)	19,8 (5,0)
Questionário de Satisfação, Prazer e Qualidade de Vida (Q-LES-Q)	33,8 (13,7)	33,5 (13,0)	34,2 (13,5)

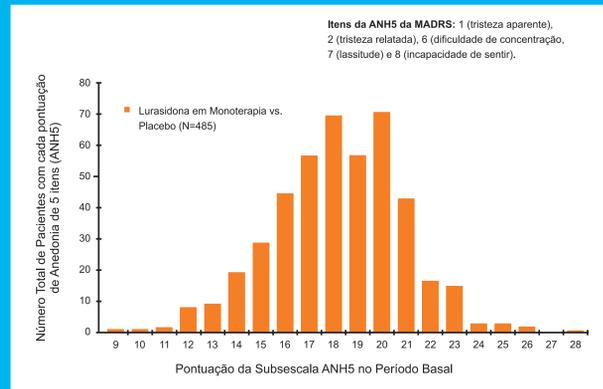
**Figura 1. Mudança em relação ao período basal na pontuação total da MADRS (primária) e na pontuação da CGI-BP-S (secundária principal; análise do MMRM da população ITT)**



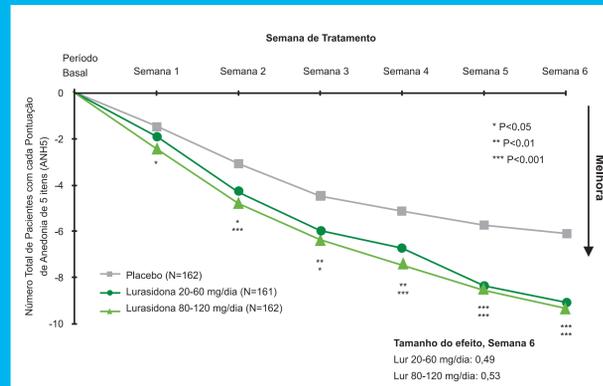
**Figura 2. Gravidade da anedonia no período basal: histograma das pontuações do item AN-8 da MADRS no estudo da monoterapia com lurasidona**



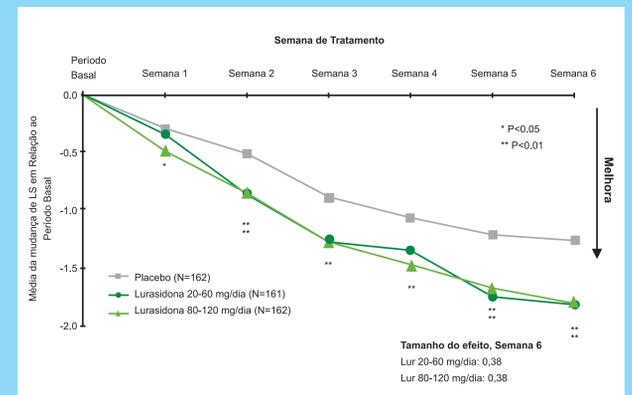
**Figura 3. Gravidade da anedonia no período basal: histograma das pontuações da subescala ANH5 da MADRS no estudo da monoterapia com lurasidona**



**Figura 4. Mudança na anedonia, conforme medida pela subescala ANH5 (análise do MMRM da população ITT)**



**Figura 5. Mudança na anedonia, conforme medida pela pontuação do item AN-8 (análise do MMRM da população ITT)**



**Tabela 2. Gravidade da anedonia no período basal e gravidade do Comprometimento de Funcionalidade (SDS) e da Qualidade de Vida (Q-LES-Q) no período basal: análise correlacional**

	Análise correlacional: período Basal		Análise correlacional: mudança de pontuações	
	Subescala ANH5 da MADRS	Item AN-8 da MADRS	Subescala ANH5 da MADRS	Item AN-8 da MADRS
Pontuação total da <i>Sheehan Disability Scale</i>	0,42	0,17	0,74	0,59
Pontuação de Qualidade de Vida, Prazer e Satisfação	-0,28	-0,18	-0,77	-0,67

- A correlação entre cada medida de anedonia (ANH5 & AN-8) e a SDS e o Q-LES-Q foi mais forte para a mudança de desfecho do que para o nível de gravidade no período basal
- Da mesma forma, a correlação entre ANH5 e AN-8 foi mais forte para a mudança de desfecho (0,83) do que no período basal (0,70)

**Tabela 3. Análise Mediacional: efeito direto e indireto da Melhora na Anedonia (item AN-8) sobre a melhora do desfecho nos Resultados de Funcionalidade (SDS) e de Qualidade de Vida (Q-LES-Q)**

<i>Sheehan Disability Scale</i>			
	Estimativa	IC de 95% de Wald	Valor P
Efeito total	3,6	(1,8, 5,5)	<0,0001
Efeito direto natural	1,9	(0,5, 3,3)	0,0081
Efeito indireto natural	1,8	(0,6, 3,0)	0,0042
Percentual mediado	48,4%	(22,8, 74,0)	0,0002
Pontuação de Qualidade de Vida, Prazer e Satisfação			
	Estimativa	IC de 95% de Wald	Valor P
Efeito total	-7,3	(-10,8, -3,9)	<0,0001
Efeito direto natural	-3,2	(-5,7, -0,6)	0,0142
Efeito indireto natural	-4,2	(-6,6, -1,8)	0,0007
Percentual mediado	56,9%	(32,4, 81,4)	<0,0001

- A melhora na funcionalidade (SDS) e na qualidade de vida (Q-LES-Q) foi significativamente mediada pela redução da gravidade da anedonia, conforme medida pelo item AN-8 de anedonia da MADRS

## CONCLUSÃO

- Os resultados desta análise *post-hoc* sugerem que a lurasidona é um tratamento eficaz para a anedonia em pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar I que apresentam episódios depressivos moderados a severos
- A melhora tanto na qualidade de vida quanto na funcionalidade pareceu ser amplamente mediada pela melhora da anedonia, indicando que a melhora da incapacidade generalizada dos pacientes de sentir prazer ou se interessar por seu ambiente é um alvo terapêutico importante

## REFERÊNCIAS

1. Zhang JP, Malhotra AK. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7:9-37.
2. Smidt C, et al. *Eur J Psychiatr.* 2012;26:41-49.
3. Nakamura M, et al. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:829-836.
4. Meltzer HY, et al. *Am J Psychiatry.* 2011;168:957-967.
5. Ogasa M, et al. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;225:519-530.
6. Nasrallah HA, et al. *J Psychiatr Res.* 2013;47:670-677.
7. Loebel A, et al. *Schizophr Res.* 2013;145:101-109.
8. Loebel A, et al. *Am J Psychiatry.* 2014;171:160-168.
9. Loebel A, et al. *Am J Psychiatry.* 2014;171:169-177.
10. Citrome L, et al. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27:165-176.

## DISCLOSURE

Apoiado pelo financiamento da Sunovion Pharmaceuticals Inc.

Acesse esse conteúdo através do QR Code

