EFEITO DA LURASIDONA SOBRE A FUNÇÃO COGNITIVA NA DEPRESSÃO BIPOLAR PEDIÁTRICA: RESULTADOS DE UM ESTUDO DE EXTENSÃO ABERTA DE 2 ANOS

Bernardo B. Rahe, MD;[1,2] Katherine E. Burdick, PhD;[3] Michael Tocco, PhD;[4] Andrei Pikalov, MD, PhD;[4] Ling Deng, PhD;[4] Robert Goldman, PhD[4]

[1]Faculdade Santa Marcelina, São Paulo, SP; [2]Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda, São Paulo, SP; [3]Departamento de Psiquiatria, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical SchooL, Boston MA; [2]Sunovion Pharmaceuticals Inc, Fort Lee, NJ, e Marlborough, MA, EUA

RESUMO

Objetivo: O objetivo do estudo atual é avaliar os efeitos a longo prazo da lurasidona sobre a cognição em crianças e adolescentes com depressão bipolar.

Métodos: Pacientes de 10-17 anos com um diagnóstico de depressão bipolar I de acordo com a DSM-5 foram randomizados para 6 semanas de tratamento duplo-cego (D-C) com lurasidona 20-80 mg/dia. Os pacientes que completaram 6 semanas de tratamento D-C foram elegíveis para se inscrever em um estudo de extensão aberta (OL) de 2 anos no qual os pacientes continuaram recebendo lurasidona ou substituíram placebo por lurasidona (todos os pacientes do estudo de extensão receberam uma dose inicial de 20 mg/dia). A função cognitiva foi avaliada usando a bateria *Cogstate* Resumida, que avalia quatro domínios cognitivos: velocidade de processamento, atenção/vigilância, aprendizagem visual e memória operacional. Com base em dados normativos, foi calculada uma *Z-score* composta cognitiva global como a média das *Z-scores* padronizadas para cada um dos quatro domínios cognitivos.

Resultados: Um total de 305 pacientes completou o estudo D-C de 6 semanas e foi incluído no estudo de extensão; 195 (64%) e 168 (55%) completaram 52 e 104 semanas de tratamento, respectivamente. Para os pacientes que entraram na fase de extensão, a *Z-score* composta cognitiva mostrou deficiência no período basal D-C (-0,91). A mudança média na pontuação composta da *Cogstate* durante 6 semanas de tratamento D-C foi semelhante para pacientes randomizados para lurasidona *vs*. placebo (+0,03 *vs*. -0,13). Para todos os pacientes tratados com lurasidona OL no estudo de extensão, a mudança média na*Z-score*, do período basal OL até as semanas 28, 52, 76 e 104, respectivamente, foram as seguintes para a pontuação composta cognitiva (+0,23, +0,28, +0,16, +0,11) e para os domínios da *Cogstate*: velocidade de processamento (+0,21, +0,17, +0,04, -0,24), atenção (+0,21, +0,27, +0,05, -0,04), aprendizagem visual (+0,20, +0,39, +0,26, +0,51) e memória operacional (+0,09, +0,02, +0,20, +0,25).

Conclusões: O tratamento a longo prazo com lurasidona não teve um efeito deletério sobre a função cognitiva geral em crianças e adolescentes com depressão bipolar, conforme medido pela bateria *Cogstate* Resumida.

Identificador do Clinicaltrials.gov: NCT01914393.

INTRODUÇÃO

- O transtorno bipolar, especialmente a variante de manifestação precoce, está associado a uma deficiência cognitiva que é frequentemente sub-reconhecida, pode ocorrer durante períodos eutímicos e contribui para a deficiência no funcionamento ocupacional e social.[1-3]
- Há uma relativa ausência de pesquisa, utilizando instrumentos validados, que avalie o desempenho cognitivo em crianças e adolescentes com transtorno bipolar ou o efeito do tratamento sobre a cognição.
- Lurasidona é aprovada pela Anvisa como monoterapia para o tratamento da depressão bipolar em adultos e pacientes pediátricos (13-17 anos de idade) e como terapia adjunta com lítio ou valproato em adultos.[4-6]

OBJETIVO

- O objetivo da análise atual era avaliar o efeito do tratamento a longo prazo da lurasidona sobre a cognição em crianças e adolescentes com depressão bipolar

MÉTODOS

Desenho do estudo

- Este é um estudo de extensão de 104 semanas, multicêntrico, no qual pacientes que completaram um estudo inicial de 6 semanas, randomizado, duplo-cego (D-C), controlado por placebo de doses flexíveis de 20-80 mg/dia de lurasidona foram tratados, em caráter aberto, com doses flexíveis de 20-80 mg/dia de lurasidona. A análise atual é limitada aos pacientes que completaram o estudo D-C de 6 semanas. Os pacientes que foram incluídos na fase de extensão aberta foram inicialmente tratados com lurasidonaa 40 mg/dia durante uma semana e, em seguida, foram autorizados para doses flexíveis entre 20-80 mg/dia de lurasidona subsequentemente, com base no critério do investigador.

Principais Critérios de Inclusão no Estudo

- Estudo Duplo-Cego Agudo: Crianças de 10-17 anos de idade, com diagnóstico de depressão bipolar I segundo a DSM-5 e com uma pontuação total da Escala de Avaliação de Depressão Infantil, Revisada (CDRS-R) ≥45 e ≤85 na seleção e no Período Basal.
- Estudo de Extensão Aberta Atual: O paciente foi considerado pelo investigador como adequado para participar de um estudo clínico de 104 semanas em um contexto ambulatorial envolvendo tratamento com lurasidona aberta e o paciente não apresentou evidência de sintomas extrapiramidais (EPS) moderados ou severos, distonia ou discinesia tardia.

Bateria *Cogstate*

A função cognitiva foi avaliada usando a Bateria *Cogstate* Resumida que mede 4 domínios cognitivos: Velocidade Psicomotora, Atenção, Aprendizagem Visual e Memória Operacional. Uma *Z-score* composta cognitiva global foi calculada como a média das *Z-scores* padronizadas para cada um dos quatro domínios cognitivos. A *Z-score* é o número de desvios padrão da pontuação média da *CogState* com base em dados normativos para esta faixa etária

RESULTADOS

Tabela 1. Características Demográficas e Clínicas do Período Basal de Pacientes Tratados no Estudo de Extensão

Característica	Lurasidona (N=305)
Sexo masculino, %	50,2
Idade, anos, média	14,4
Raça, %	
Caucasiana	77,0
Negra/Afro-Americana	8,5
Asiática	3,3
Outras	11,1
Pontuações do Período Basal, Duplo-Cego/Aberto, média	
Pontuação Total da CDRS-R	59,0/39,2
Pontuação de Depressão da CGI-BP-S	4,51/3,22
Z-scores da *Cogstate*, Duplo-Cego/Aberto, média	
Composta	-0,91/-0,88
Velocidade de processamento	-1,31/-1,39
Atenção	-1,45/-1,42
Aprendizagem visual	-0,17/-0,14
Memória operacional	-0,33/-0,30

D-C = duplo-cego; OL = aberto; CDRS-R = Escala de Avaliação de Depressão Infantil-Revisada; CGI-BP-S = Impressão Clínica Global-Bipolar-Gravidade

- A dose modal de lurasidona durante o tratamento OL foi de 20 mg (6,6% dos pacientes), 40 mg (41,6%), 60 mg (25,9%) e 80 mg (25,9%)
- Os tamanhos das amostras disponíveis com os dados da *Cogstate* foram os seguintes: Período basal OL (N=303), Semana 28 (N=226), Semana 52 (N=192), Semana 76 (N=173) e Semana 104 (N=161)

Figura 1. Pontuação Composta da Cogstate: Média da Mudança de LS na *Z-score* na Semana 6 do tratamento Duplo-Cego (D-C) com Lurasidona comparada a Placebo (LOCF)

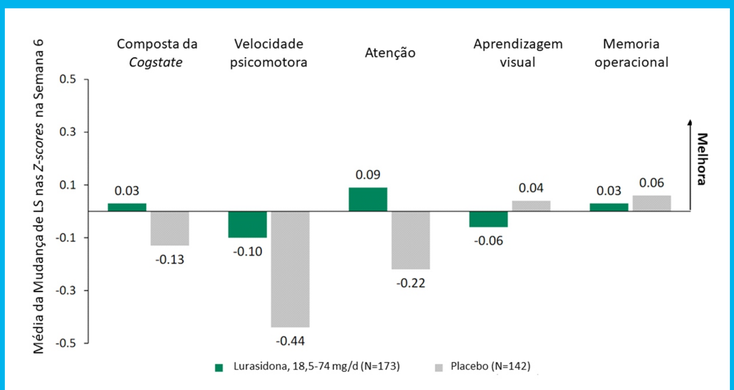


Figura 2. Pontuação Composta da Cogstate: Mudança em relação ao Período Basal D-C na Média da *Z-score* durante o Tratamento a Longo Prazo com Lurasidona

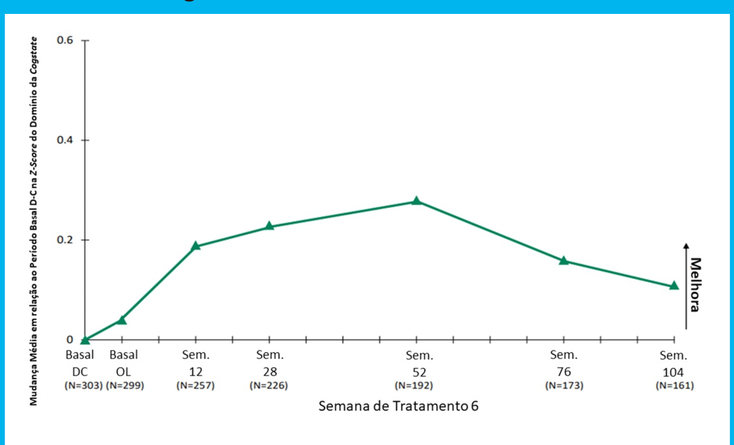


Figura 3. Velocidade Psicomotora: Mudança em relação ao Período Basal D-C na Média de *Z-scores* Durante o Tratamento a Longo Prazo com Lurasidona

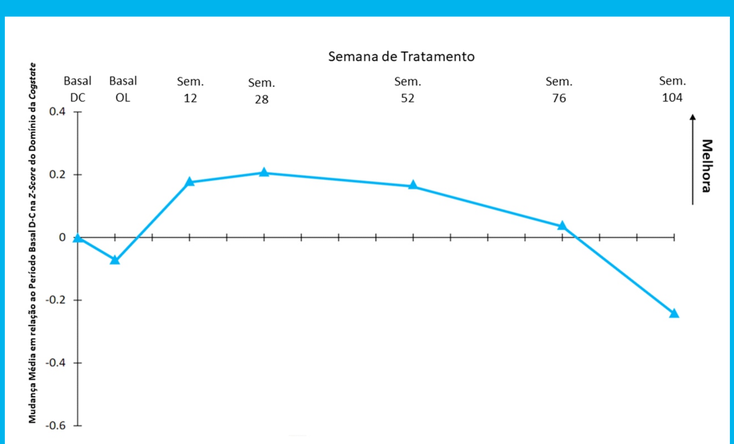


Figura 4. Atenção: Mudança em relação ao Período Basal D-C na Média de *Z-scores* Durante o Tratamento a Longo Prazo com Lurasidona

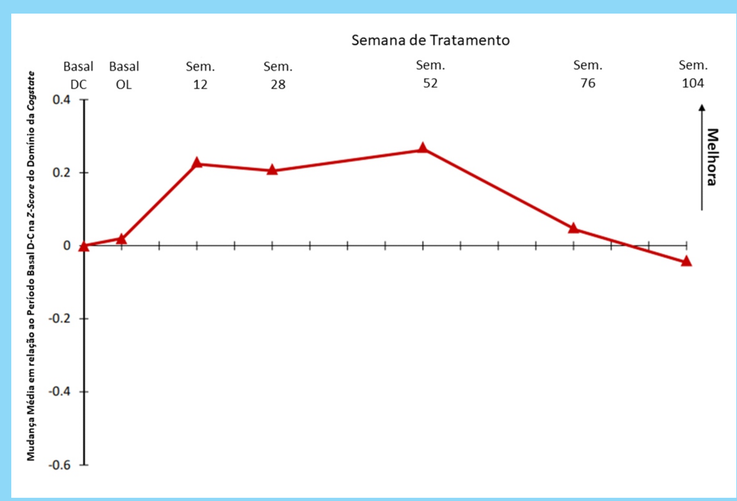


Figura 5. Aprendizagem Visual:Mudança em relação ao Período Basal D-C na Média de *Z-scores* Durante o Tratamento a Longo Prazo com Lurasidona

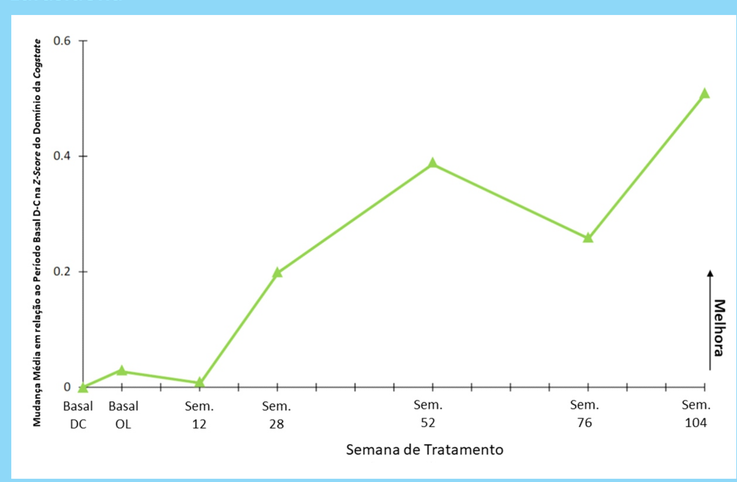
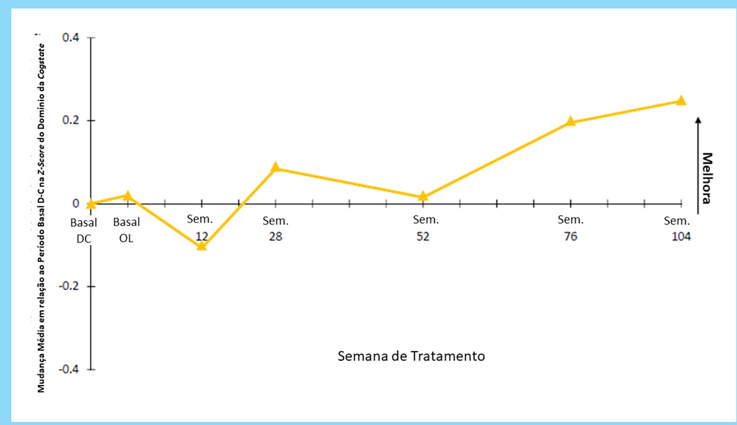


Figura 6. Memória Operacional:Mudança em relação ao Período Basal D-C na Média de *Z-scores* durante o Tratamento a Longo Prazo com Lurasidona



CONCLUSÃO

- Durante este estudo de 2 anos de crianças e adolescentes com depressão bipolar, o tratamento com lurasidona (20-80 mg/dia) não foi associado a efeitos deletérios sobre a função cognitiva, conforme medido pela Bateria *Cogstate.*

REFERÊNCIAS

1. Zhang JP, Malhotra AK. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2011;7:9-37.
2. Smidt C, et al. Eur J Psychiat. 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.

Material destinado exclusivamente à classe médica. Novembro/2022