

## EFICÁCIA E SEGURANÇA DA CARIPRAZINA NA DEPRESSÃO BIPOLAR A PARTIR DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

## Efficacy and safety of cariprazine in bipolar depression from randomized clinical trials

Ana Carolina Souza Ameno<sup>1</sup>; Kézia Gonzaga Ferraz<sup>2</sup>; Luiz Eduardo Viana Chagas<sup>2</sup>; Karine Sarmiento Santos<sup>3</sup>; Marcela Meira Monteiro<sup>3</sup>; Mariana Garcia Silveira<sup>4</sup>; Luanda da Silva Avelar<sup>4</sup>; Larissa Pereira Marques<sup>4</sup>; Guilherme de Cerqueira Greco<sup>4</sup>; Raphael Ezri Silva Araujo<sup>5</sup>; Andrew Pereira da Silva<sup>6</sup>

## RESUMO

O transtorno bipolar é um tipo de transtorno de humor crônico e complexo, o qual se caracteriza por episódios maníacos, hipomaníacos e depressivos, a chamada depressão bipolar. A quetiapina de liberação imediata e prolongada, a combinação de fluoxetina e olanzapina, cariprazina e lurasidona são os únicos medicamentos atualmente aprovados para o manejo farmacológico da depressão bipolar. O presente estudo de revisão buscou avaliar a eficácia e segurança da cariprazina em pacientes com depressão bipolar, a partir de ensaios clínicos randomizados publicados na literatura médica atual. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada por meio da base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados; artigos publicados nos últimos 05 anos (2019-2024); que possuíam texto completo disponível nos idiomas inglês, português ou espanhol e que abordassem acerca do uso da cariprazina em pacientes com depressão bipolar. Ficou constatado que a cariprazina tem um efeito significativo na redução dos sintomas depressivos em pacientes com transtorno bipolar, mesmo que de forma não unânime na análise dos resultados dos estudos. Embora os efeitos adversos tenham sido geralmente leves e ocorreram em até 5% dos pacientes, a dose inicial de 1,5 mg/dia mostrou a melhor relação entre eficácia e tolerabilidade. Apesar das diferenças não serem estatisticamente significativas para a dose de 3 mg/dia, os dados suportam a recomendação do uso da cariprazina para o tratamento da depressão bipolar I, com uma dose inicial de 1,5 mg/dia como uma opção eficaz e bem tolerada.

**Palavras-chave:** Cariprazina; Depressão Bipolar; Ensaio Clínico Randomizado.

## ABSTRACT

Bipolar disorder is a type of chronic and complex mood disorder characterized by manic, hypomanic, and depressive episodes, known as bipolar depression. Immediate-release and extended-release quetiapine, the combination of fluoxetine and olanzapine, cariprazine, and lurasidone are the only medications currently approved for the pharmacological management of bipolar depression. This review study sought to evaluate the efficacy and safety of cariprazine in patients with bipolar depression, based on randomized clinical trials published in the current medical literature. This is an integrative review research carried out using the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: randomized clinical trials; articles published in the last 05 years (2019-2024); that had full text available in English, Portuguese, or Spanish; and that addressed the use of cariprazine in patients with bipolar depression. It was found that cariprazine has a significant effect in reducing depressive symptoms in patients with bipolar disorder, although there was no unanimous agreement in the analysis of the results of the studies. Although adverse effects were generally mild and occurred in up to 5% of patients, the initial dose of 1.5 mg/day showed the best relationship between efficacy and tolerability. Although the differences were not statistically significant for the dose of 3 mg/day, the data support the recommendation of using cariprazine for the treatment of bipolar I depression, with an initial dose of 1.5 mg/day as an effective and well-tolerated option.

**Keywords:** Cariprazine; Bipolar Depression; Randomized Clinical Trial.

1. Prefeitura de Contagem - MG
2. Faculdade Metropolitana de Manaus (Fametro)
3. Faculdade UniFG - Campus Brumado/BA
4. Faculdade Zarns
5. Centro Universitário Unidompedro
6. Universidade Federal de Pernambuco

## Autor de correspondência

Ana Carolina Souza Ameno

## INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar é um tipo de transtorno de humor crônico e complexo, o qual se caracteriza por episódios maníacos, hipomaníacos e depressivos (a chamada depressão bipolar), com sintomas subsindrômicos significativos que se apresentam, com frequência, entre os principais episódios de humor. O transtorno bipolar I, catalogado entre as principais causas de incapacidade na população em geral, tem sido, em grande parte, associado a comorbidades médicas e psiquiátricas significativas, além de ocasionar mortalidade prematura, elevação da incapacidade funcional e uma menor qualidade de vida.<sup>1,2</sup>

O transtorno bipolar I é caracterizado pela ocorrência de, pelo menos, um episódio maníaco totalmente síndrômico ao longo da vida, por mais que episódios depressivos sejam frequentes. Já o transtorno bipolar II necessita da ocorrência de, pelo menos, um episódio hipomaníaco e um episódio depressivo maior, não sendo mais considerado uma forma branda de transtorno bipolar, uma vez que está associado a um maior tempo de depressão e comprometimento funcional que acompanha a instabilidade do humor.<sup>3,4</sup>

Sabe-se que a prevalência ao longo da vida e em 12 meses para transtorno bipolar I é relatada em 2,1% e 1,5%, respectivamente, a partir dos critérios da quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

(DSM-5). Observa-se que as taxas para homens e mulheres são semelhantes, sendo que o transtorno bipolar diminui com o aumento da idade e do nível de educação, enquanto sua prevalência é maior em indivíduos desempregados do que em indivíduos empregados. Além disso, foi visto que a prevalência não parece estar relacionada à etnia ou renda de forma consistente.<sup>5,6</sup>

Em relação ao manejo, verifica-se que o primeiro passo no tratamento do transtorno bipolar é o estabelecimento do diagnóstico, incluindo um histórico de episódio maníaco ou hipomaníaco, além da determinação da natureza do episódio apresentado. Sabe-se que o diagnóstico oportuno é imprescindível, uma vez que o transtorno bipolar é uma doença altamente progressiva. Para o tratamento na fase aguda, o objetivo principal da abordagem terapêutica é estabilizar os sintomas apresentados com eventos adversos mínimos, além de garantir a segurança do paciente.<sup>7</sup>

Por mais que existam diversas opções de tratamento agudo de primeira linha para um episódio maníaco, o que inclui a maior dos agentes antipsicóticos aprovados para transtorno bipolar I e medicamentos estabilizadores do humor, como o lítio e a lamotrigina, apenas algumas opções de tratamento são aprovadas para o tratamento da depressão bipolar. Exemplo de tais medicações são a quetiapina de liberação imediata e prolongada, a combinação de fluoxetina

e olanzapina, cariprazina e lurasidona, sendo os únicos medicamentos atualmente aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o manejo farmacológico da depressão bipolar.<sup>8-10</sup>

A cariprazina, por sua vez, é um agonista parcial D3/D2 de dopamina D3, agonista parcial do receptor 5-HT<sub>1A</sub> de serotonina e antagonista do receptor 5-HT<sub>2B</sub> aprovado para o tratamento de adultos com episódios maníacos, mistos e depressivos de transtorno bipolar I, transtorno do espectro da esquizofrenia e como tratamento adjuvante do transtorno depressivo maior.<sup>11-12</sup> Diante disso, o objetivo do presente estudo de revisão é avaliar a eficácia e segurança da cariprazina em pacientes com depressão bipolar, a partir de ensaios clínicos randomizados publicados na literatura médica atual.

## METODOLOGIA

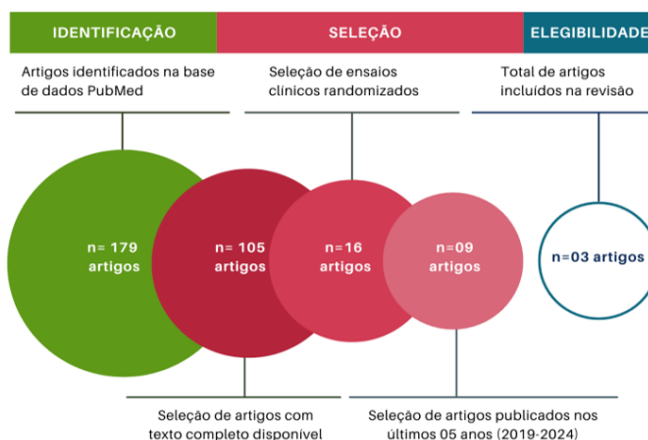
O estudo foi construído a partir de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em julho de 2024, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Cariprazine” e “Bipolar depression”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Cariprazina” e “Depressão bipolar”. Os descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Os critérios de inclusão selecionados para a referida pesquisa foram: ensaios clínicos randomizados; artigos publicados nos últimos 05 anos (2019-2024); que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca do uso da cariprazina em pacientes com depressão bipolar. Os critérios de exclusão estabelecidos foram artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

## RESULTADOS

Com base na aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 179 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 105 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos randomizados, encontraram-se como resultado 16 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados nos últimos 05 anos (2019-2024), foram encontrados 09 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 03 artigos, conforme esquematizado na figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

**Figura 1:** Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

**Tabela 1.** Artigos selecionados para a revisão integrativa

Autor/Ano	Earley et al., 2020	Yatham et al., 2020a	Yatham et al., 2020b
<b>Título</b>	<i>Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study</i>	<i>Evaluation of cariprazine in the treatment of bipolar I and II depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial</i>	<i>Broad Efficacy of Cariprazine on Depressive Symptoms in Bipolar Disorder and the Clinical Implications</i>
<b>Objetivos</b>	Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da cariprazina no tratamento da fase depressiva do transtorno bipolar I em adultos.	Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da cariprazina versus placebo para episódios depressivos associados ao transtorno bipolar I ou II.	Explorar a eficácia da cariprazina em todos os sintomas debilitantes da depressão bipolar.
<b>Tipo de Estudo</b>	Estudo multinacional, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo.	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos.	Análise de 03 estudos de fase 2 ou 3, randomizados, controlados por placebo, duplo-cegos, multicêntricos, de grupos paralelos
<b>Método/Amostra</b>	Pacientes adultos com transtorno bipolar I e 01 episódio depressivo atual foram randomizados para placebo (n = 167), cariprazina 1,5 mg/dia (n = 168) ou cariprazina 3,0 mg/dia (n = 158).	Os pacientes foram randomizados (n = 233) 1:1:1 para placebo, 0,25-0,5 mg/dia ou 1,5-3,0 mg/dia de cariprazina. Eventos adversos, resultados laboratoriais, sinais vitais, e risco de suicídio foram monitorados.	Dados agrupados foram analisados de 3 estudos de adultos com transtorno bipolar e um episódio depressivo maior. Foram analisadas as pontuações de itens individuais em grupos de doses individuais (1,5 mg/d, 3 mg/d) e cariprazina geral (1,5-3 mg/d).
<b>Principais Resultados</b>	A cariprazina 1,5 mg/dia reduziu significativamente os sintomas depressivos nos parâmetros de eficácia primários vs placebo. As diferenças não foram estatisticamente significativas para a cariprazina 3,0 mg/dia.	Ambas as doses de cariprazina não afetaram os parâmetros metabólicos e as alterações de peso em um grau clinicamente significativo e tiveram perfis de tolerabilidade favoráveis, sem eficácia significativa.	A cariprazina demonstrou ampla eficácia em todos os sintomas de depressão no transtorno bipolar. Em análises anteriores, a cariprazina também demonstrou ampla eficácia em todos os sintomas maníacos.

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

## DISCUSSÃO

O tratamento da depressão bipolar apresenta alguns desafios. Apesar dos sintomas depressivos apresentarem uma porcentagem maior do tempo de doença em comparação com os sintomas maníacos e estarem envolvidos em maiores taxas de incapacidade, morbidade e suicídio em pessoas com o diagnóstico de transtorno bipolar, há uma limitação na eficácia dos agentes farmacológicos empregados no tratamento da depressão bipolar.<sup>13-15</sup>

Isso ocorre porque o uso de antidepressivos tradicionais a longo prazo nessa população em ensaios clínicos teve eficácia limitada e apresentou potencial para indução de estados maníacos ou hipomaníacos.<sup>14,15</sup> Entre as opções de tratamento farmacológico de primeira linha para depressão bipolar aguda e aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) estão os moduladores de receptores de dopamina, a exemplo da quetiapina, cariprazina e lurasidona.<sup>13-15</sup>

Esses fármacos já se mostraram eficazes no tratamento para mania bipolar e apresentam a vantagem de atuarem também sobre os sintomas depressivos. A cariprazina, através da sua alta afinidade e ocupação dos receptores D3 e D2 de dopamina, demonstrou em estudos pré-clínicos o potencial de mediação de efeitos antidepressivos, além de melhorar a cognição e déficit de memória social.<sup>13-15</sup>

Como metade de todos os pacientes com adoecimento mental são tratados na atenção

primária, recente estudo realizou uma análise post-hoc de 3 ensaios clínicos que avaliaram o perfil de eficácia e segurança da cariprazina no tratamento farmacológico da depressão bipolar, porém com o diferencial de apresentar as descobertas de forma útil para utilização por médicos da atenção primária. Neste estudo, foram agrupados dados de 3 estudos controlados por placebo de adultos com diagnóstico de transtorno bipolar que foram avaliados quanto a mudança da linha de base até a semana 6 na pontuação total da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) e na ocorrência de efeitos adversos após o uso de cariprazina nas doses de 1,5 e 3 mg diários.<sup>13</sup>

Os resultados mostraram mudança significativa da linha de base na pontuação da MADRS no grupo que recebeu cariprazina (diferença média dos quadrados mínimos em comparação com o grupo placebo de -2,8 para cariprazina 1,5 mg/dia e -2,4 para cariprazina 3 mg/dia). Além disso, sintomas como tristeza, lassidão e incapacidade, sintomas comuns encontrados com regularidade no ambiente de atenção primária e difíceis de se avaliar no contexto do transtorno bipolar, sofreram forte ação da cariprazina.<sup>13</sup>

Além disso, a cariprazina também se mostrou bem tolerada pelos pacientes avaliados. Esses achados demonstram a ampla eficácia da cariprazina nos sintomas depressivos do transtorno bipolar. Nesse sentido, os autores do estudo defendem a utilização de uma dose inicial de 1,5 mg/dia de cariprazina em pacientes com

esse diagnóstico, posologia associada a taxas mais baixas de eventos adversos.<sup>13</sup>

Outro recente estudo, por outro lado, avaliou eficácia e segurança da cariprazina no tratamento dos episódios depressivos associados ao transtorno bipolar I e II. Para isso, 227 pessoas com diagnóstico de transtorno bipolar I ou II de acordo com os critérios da Quarta Edição Revisada do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV-TR) foram randomizados em grupos que receberam doses de cariprazina entre 0,25 e 0,75 mg/dia (dose baixa, n = 75), entre 1,5 e 3 mg/dia (dose alta, n = 75) ou placebo (n = 77) ao longo das 6 semanas de estudo.<sup>14</sup>

No entanto, diferentemente dos estudos anteriores, nenhum grupo que recebeu cariprazina conseguiu se separar significativamente do placebo quando avaliadas as medições das reduções dos quadrados mínimos da escala MADRS (dose baixa = -0,7 e dose alta = 0,0) em comparação com o grupo placebo. Apesar desses resultados, os autores do estudo referem ter identificado os fatores que podem ter afetado esse estudo, o que ajudou a condução de estudos clínicos subsequentes que encontraram melhorias nos sintomas depressivos em pacientes com transtorno bipolar I.<sup>14</sup>

Com direcionamento para os sintomas depressivos do transtorno bipolar I, outro recente estudo avaliou eficácia, segurança e tolerabilidade da cariprazina no seu tratamento. Nele, 493 pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar I de acordo com os critérios da Quinta Edição do

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) foram randomizados para receber doses de cariprazina de 1,5 mg/dia (n = 168), 3,0 mg/dia (n = 158) ou placebo (n = 167) durante 6 semanas.<sup>15</sup>

Após esse tempo, a cariprazina na dose de 1,5 mg/dia mostrou redução de até 2,5 pontos na diferença dos quadrados mínimos da escala MADRS em comparação com o placebo, evidenciando a redução dos sintomas depressivos neste grupo. Além disso, efeitos adversos comuns como acatisia, inquietação e náuseas foram referidos por até 5% do grupo que recebeu cariprazina. Apesar disso, mesmo que as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas para o grupo que recebeu cariprazina 3 mg/dia, resultado que diverge de estudo anterior com desenho idêntico, os autores desse recente estudo recomendam o uso da cariprazina para o tratamento da depressão bipolar I.<sup>15</sup>

## CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que a cariprazina tem um efeito significativo na redução dos sintomas depressivos em pacientes com transtorno bipolar, mesmo que de forma não unânime na análise dos resultados dos estudos. A análise da escala MADRS revelou uma redução média de -2,8 pontos para a dose de 1,5 mg/dia e -2,4 pontos para a dose de 3 mg/dia em comparação com o placebo, indicando uma melhoria notável nos sintomas depressivos, como

tristeza e lassidão. Embora os efeitos adversos tenham sido geralmente leves e ocorreram em até 5% dos pacientes, a dose inicial de 1,5 mg/dia mostrou a melhor relação entre eficácia e tolerabilidade. Apesar das diferenças não serem estatisticamente significativas para a dose de 3 mg/dia, os dados suportam a recomendação do uso da cariprazina para o tratamento da depressão bipolar I, com uma dose inicial de 1,5 mg/dia como uma opção eficaz e bem tolerada. Esses achados contribuem para o entendimento da eficácia da cariprazina no manejo da depressão bipolar e reforçam sua utilização, tendo em vista o perfil de segurança e facilidade de uso na prática clínica.

## REFERÊNCIAS

1. Grande I, Berk M, Birmaher B, et al. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387:1561-1572.
2. Whiteford HA, Ferrari AJ, Degenhardt L, et al. The global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One*. 2015;10:e0116820.
3. Blanco C, Compton WM, Saha TD, et al. Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions – III. *J Psychiatr Res*. 2017;84:310-317.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
5. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:543-552.
6. Miller S, Dell’Osso B, Ketter TA. The prevalence and burden of bipolar depression. *J Affect Disord*. 2014;169:3-11.
7. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20:97-170.
8. Ostacher MJ, Tandon R, Suppes T. Florida best practice psychotherapeutic medication guidelines for adults with bipolar disorder: a novel, practical, patient-centered guide for clinicians. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:920-926.
9. Fountoulakis KN, Yatham L, Grunze H, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults, part 2: review, grading of the evidence, and a precise algorithm. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20:121-179.
10. Joyce K, Thompson A, Marwaha S. Is treatment for bipolar disorder more effective earlier in the illness course? A comprehensive literature review. *Int J Bipolar Disord*. 2016;4:19.
11. Adham N, Sághy K, Kiss B, Szombathelyi Z, Gyertyán I. Anxiolytic-like activity of cariprazine, a dopamine D3 receptor-preferring antipsychotic, in rat models. Poster presented at: 59th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. 2020;6-9.
12. Duric V, Banasr M, Franklin T, Lepack A, Adham N, Kiss B, et al. Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptor-dependent antidepressant effects in the chronic stress model. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20:788-796.
13. Earley WR, Burgess MV, Khan B, Rekedá L, Suppes T, Tohen M, et al. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Bipolar disorders*. 2020;22(4):372-384.
14. Yatham LN, Vieta E, & Earley W. Evaluation of cariprazine in the treatment of bipolar I and II depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *International clinical psychopharmacology*. 2020;35(3):147-156.
15. Yatham LN, Vieta E, McIntyre RS, Jain R, Patel M, & Earley W. Broad efficacy of cariprazine on depressive symptoms in bipolar disorder and the clinical implications. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*. 2020;22(5):24841.

**Observação:** os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.