

## BENEFÍCIOS DO USO DA LUMATEPERONA NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA EM RELAÇÃO ÀS TERAPIAS CONVENCIONAIS

Bárbara Cunha Vasconcellos<sup>1</sup>, Eduardo Vizeu da Costa Fernandes<sup>2</sup>, Giovana Vieira Puglia<sup>3</sup>, Maria Eduarda Braga Klevenhusen<sup>4</sup>, Rafael Souza da Silva<sup>5</sup>, Yasmin Amaral Mansur<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, (bvasconcellosm@icloud.com)

<sup>2</sup>Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, (eduardofernandesvc@gmail.com)

<sup>3</sup>Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, (pugliagiovana@gmail.com)

<sup>4</sup>Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, (mariaeklevenhusen9301@gmail.com)

<sup>5</sup>Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, (rssouza1998@gmail.com)

<sup>6</sup>Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, (yasminmansur205@gmail.com)

### Resumo

**Objetivo:** Analisar o uso da Lumateperona no tratamento da esquizofrenia e seus benefícios em relação às terapias convencionais. **Método:** Revisão de literatura realizada pela base de dados PUBMED com os descritores "schizophrenia", "lumateperone" e "ITI-007", cruzados com operador booleano AND. Foram encontrados 24 artigos publicados entre 2016 e 2021, incluindo apenas aqueles com texto completo disponível e em inglês. Desses, 4 foram selecionados para revisão de leitura. Excluiu-se aqueles que não correspondiam ao tema. **Resultados:** Os pacientes em uso de Lumateperona apresentaram melhor manejo dos sintomas da esquizofrenia do que aqueles no grupo placebo. Além disso, o medicamento se mostrou capaz de tratar os sintomas positivos, negativos e disfunções cognitivas característicos da esquizofrenia, fato que evidencia uma abrangência nas possibilidades de uso. O fármaco se mostrou uma opção para pacientes que apresentaram efeitos adversos no tratamento com outros antipsicóticos. Isso pode ser explicado, em parte, pela seletividade regional de receptores da Lumateperona, que atua como um antagonista do 5HT<sub>2A</sub> e antagonista dos receptores D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> e D<sub>4</sub>. Sua ausência de antagonismo muscarínico e histamínico, além de baixo antagonismo para receptores alfa-1, reduz as chances de os pacientes apresentarem problemas cardíacos, metabólicos e motores. Na fase 2 de um estudo, o fármaco resultou em uma melhora significativa de parâmetros cardiometabólicos, o que indica que pacientes com sintomas estabilizados em uso de outros antipsicóticos podem se beneficiar com a troca. **Conclusões:** A Lumateperona se mostrou uma opção promissora no tratamento da esquizofrenia uma vez que apresentou, em relação aos antipsicóticos vigentes, menos efeitos colaterais e uma maior cobertura dos sintomas negativos, positivos e das alterações cognitivas. Apesar dos benefícios, ainda são necessários estudos clínicos mais extensos e comparativos para determinar a segurança e a eficácia da Lumateperona em longo prazo para essa doença.

**Palavras-chave:** Schizophrenia; Lumateperone; ITI-007.

**Área Temática:** Inovações e Tecnologias em Farmacologia e no Desenvolvimento Medicamentoso.

**Modalidade:** Resumo expandido.

## 1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno psicótico grave que é diagnosticado pela presença de alucinações ou delírios juntamente com fala desorganizada, pensamento desorganizado ou sintomas negativos que estão presentes por pelo menos seis meses, afetando mais de 1% da população. (Edinoff et. al, 2020; Davis e Correll, 2016). Esta patologia psiquiátrica e crônica é debilitante ao ponto de resultar em deficiência funcional e má qualidade de vida, assim como falado por Krogmann e colaboradores em 2019.

Tal desordem é caracterizada por sintomas positivos, isto é, intensificação nas funções normais do organismo, e sintomas negativos, ou seja, diminuição ou perda dessas funções. Ela vem sendo tratada com antipsicóticos que possuem diversos efeitos colaterais, como, por exemplo, parkinsonismo, no caso de fármacos de primeira geração. Além disso, os antipsicóticos atuais deixam muitos pacientes com carga significativa de sintomas residuais, baixa qualidade de vida e prejuízo funcional ao longo da vida. (Davis e Correll, 2016)

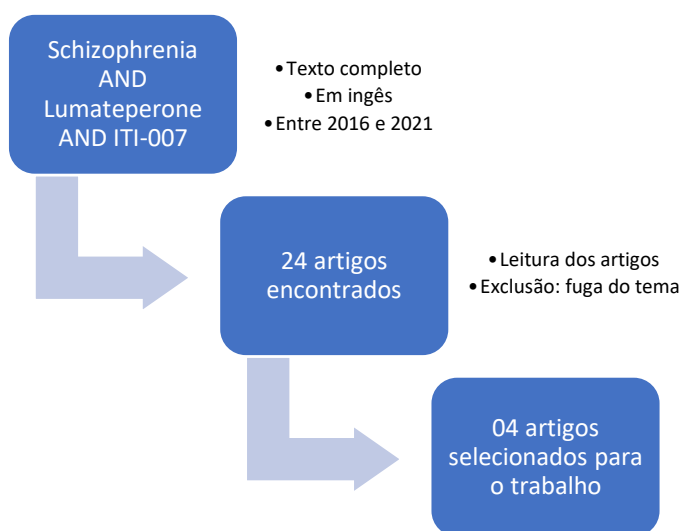
A principal característica dos medicamentos convencionalmente utilizados é a ocupação do receptor D2 da dopamina, e embora a eficácia destes esteja associada à alta taxa de ocupação dos receptores, a ocorrência de efeitos colaterais como distúrbios motores e hiperprolactinemia limita a quantidade de receptores que serão ocupados, diminuindo assim a eficácia do fármaco psicotrópico. O Lumateperona, ou ITI-007, é um medicamento experimental desenvolvido para esquizofrenia e outras doenças neuropsiquiátricas que funciona como um modulador seletivo e simultâneo de primeira classe de serotonina, dopamina e glutamato, três neurotransmissores implicados em doenças mentais graves. (Davis e Corell, 2016; Vanover et al, 2018).

A literatura sugere que a Lumateperona pode tratar efetivamente os sintomas positivos, negativos e disfunção cognitiva da esquizofrenia, sendo a sua entrada no mercado inovadora pelo seu diferente mecanismo de ação e redução dos efeitos colaterais.

## 2 MÉTODO

Revisão de literatura do tipo integrativa construída utilizando a base de dados Biblioteca Virtual em Saúde com descritores: "schizophrenia", "lumateperone" e "ITI-007", cruzados pelo operador booleano AND. Foram encontrados 24 artigos, descartando os que não abordavam o uso da Lumateperanona no tratamento da esquizofrenia. Os artigos selecionados foram publicados nos últimos 5 anos (2016-2021), apresentavam o texto completo disponível para leitura e filtrou-se pelo idioma inglês. Desses encontrados, 04 foram selecionados para a extração de dados e realização do trabalho. O esquema do processo de seleção se encontra na Figura 1 do artigo.

**Figura 1.** Processo de seleção de artigos que elucidassem o uso da Lumateparona e seus benefícios em relação aos tratamentos mais convencionais.



Fonte: Autores, 2021.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Lumateperona, ou ITI-0071, de acordo com Greenwood et. al (2020), obteve melhor desempenho no manejo dos sintomas de esquizofrenia em pacientes que fizeram seu uso quando comparado aos pacientes que utilizaram placebo. A eficácia do medicamento é reafirmada através de achados no estudo de Edinoff e colaboradores (2020), no qual comparou durante quatro semanas Lumateperona de 60mg e 120 mg

com 4mg de Risperdal e placebo, e observou-se que o ITI-007 diminui de forma significativa a Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS). Além disso, o fármaco foi capaz de tratar os sintomas positivos, negativos e disfunções cognitivas característicos da esquizofrenia, consolidando-se assim uma opção ao tratamento da esquizofrenia e de possibilidade de uso abrangente.

Greenwood et. al (2020) ainda observou que doses mais elevadas foi capaz de produzir mudanças estatisticamente significativas quando comparada com placebo na mudança da pontuação total do PANSS, de linha de base até o dia 28. Como resultado secundário, descobriu-se também que ambas as doses de Lumateperona foram estatisticamente significativas quando comparadas com placebo no Clinical Global Impression-Severity of Illness (CGI-S).

Em relação aos efeitos colaterais, é conhecido que os antipsicóticos de primeira geração produzem distonia, parkinsonismo e desenvolvem Discinesia Tardia, assim como Edinoff e colaboradores (2020) relataram. Entretanto, conforme Vyas et. al (2019) relatam após estudos, devido à baixa afinidade da Lumateperona com os receptores alfa 1, os riscos de desenvolver problemas cardíacos, metabólicos e motores é reduzido. Os autores ainda apontam que baseados em um estudo em fase 2, realizado com 10 pacientes na faixa etária entre 18-60 anos, que receberam 60mg de ITI-007, obtiveram uma taxa de 39% de ocupação do receptor D2, sendo esta proporção inferior a outros antipsicóticos de segunda geração em suas doses efetivas, sugerindo assim melhora significativa de parâmetros cardiometabólicos. Isso indica que pacientes com sintomas estabilizados em uso de outros antipsicóticos podem se beneficiar com a troca.

Para Vanover e colaboradores (2018), a Lumateperona exhibe eficácia antipsicótica com risco reduzido de distúrbios do movimento e hiperprolactinemia em relação a outros medicamentos antipsicóticos. Fato o qual a torna uma alternativa inovadora para o tratamento da esquizofrenia, embora mais estudos sejam necessários para avaliar os desdobramentos a longo prazo.

#### **4 CONCLUSÃO**

A Lumateperona se mostra promissora em beneficiar o tratamento de pacientes com esquizofrenia, na medida em que apresentou, nos estudos, menos efeitos colaterais do que os antipsicóticos vigentes. Obteve pouca incidência de sintomas extrapiramidais, e

uma maior cobertura dos sintomas negativos, positivos e das alterações cognitivas. Porém, ainda são necessários estudos clínicos para determinar a segurança e a eficácia deste medicamento em longo prazo para essa doença, e não somente em casos de esquizofrenia aguda. Assim, outros ensaios mais extensos e comparativos com antipsicóticos disponíveis atualmente se fazem fundamentais para essa finalidade.

## REFERÊNCIAS

Davis, R. E., & Correll, C. U. (2016). ITI-007 in the treatment of schizophrenia: from novel pharmacology to clinical outcomes. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 16(6), 601–614. doi:10.1080/14737175.2016.1174577. Disponível: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2016.1174577>

Edinoff A, Wu N, deBoisblanc C, Feltner CO, Norder M, Tzoneva V, Kaye AM, Cornett EM, Kaye AD, Viswanath O, Urits I (2020). Lumateperone for the Treatment of Schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 14;50(4):32-59. PMID: 33012872; PMCID: PMC7511146. Disponível em: <https://medworksmidia.com/product/lumateperone-for-the-treatment-of-schizophrenia/>

Greenwood, J., Acharya, R. B., Marcellus, V., & Rey, J. A. (2020). Lumateperone: A Novel Antipsychotic for Schizophrenia. *Annals of Pharmacotherapy*, 106002802093659. doi:10.1177/1060028020936597. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028020936597>

Krogmann, A., Peters, L., von Hardenberg, L., Bödeker, K., Nöhles, V. B., & Correll, C. U. (2019). Keeping up with the therapeutic advances in schizophrenia: a review of novel and emerging pharmacological entities. *CNS Spectrums*, 24(S1), 38–69. doi:10.1017/s109285291900124x. Disponível: <https://www.cambridge.org/core/journals/cns-spectrums/article/keeping-up-with-the-therapeutic-advances-in-schizophrenia-a-review-of-novel-and-emerging-pharmacological-entities/884CF5C0C0BC50E587B1A8B7D69F1E1D>

Vanover, K. E., Davis, R. E., Zhou, Y., Ye, W., Brašić, J. R., Gapasin, L., ... Wong, D. F. (2018). Dopamine D2 receptor occupancy of lumateperone (ITI-007): a Positron Emission Tomography Study in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. doi:10.1038/s41386-018-0251-1. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41386-018-0251-1>

Vyas, P., Hwang, B. J., & Brašić, J. R. (2019). An evaluation of lumateperone tosylate for the treatment of schizophrenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 1–7. doi:10.1080/14656566.2019.1695778. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14656566.2019.1695778?journalCode=ieop20>