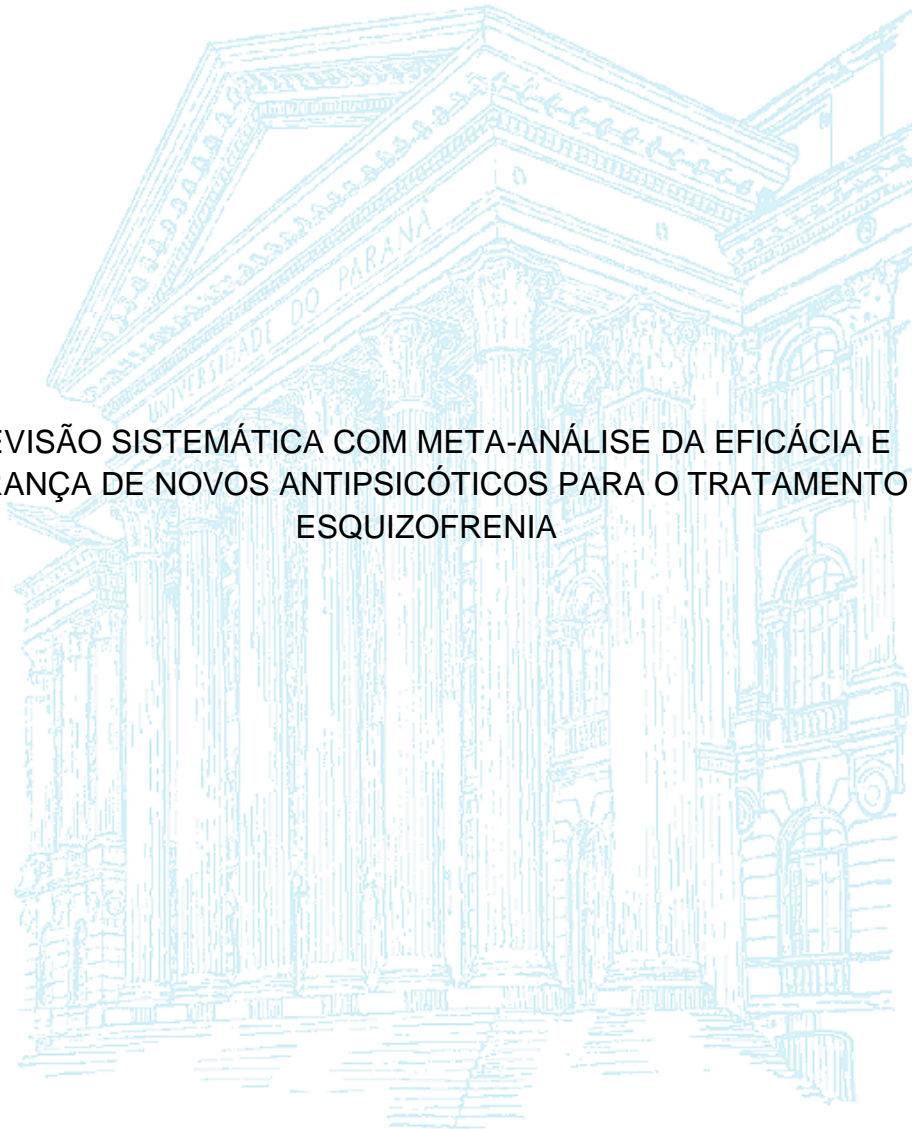


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FERNANDA STUMPF TONIN

REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE DA EFICÁCIA E
SEGURANÇA DE NOVOS ANTIPSICÓTICOS PARA O TRATAMENTO DA
ESQUIZOFRENIA



CURITIBA

2015

FERNANDA STUMPF TONIN

REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE DA EFICÁCIA E
SEGURANÇA DE NOVOS ANTIPSICÓTICOS PARA O TRATAMENTO DA
ESQUIZOFRENIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Prof^a Dr^a Astrid Wiens Souza

CURITIBA

2015

Tonin, Fernanda Stumpf

Revisão sistemática com meta-análise da eficácia e segurança de novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia / Fernanda Stumpf Tonin – Curitiba, 2015.

197 f. : il., color. ; 30 cm

Orientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Professora Dra. Astrid Wiens Souza

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. 2015.

Inclui bibliografia

1. Antipsicóticos. 2. Esquizofrenia. 3. Meta-análise. 4. Revisão sistemática. I. Pontarolo, Roberto. II. Souza, Astrid Wiens. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.


CDD 616.898

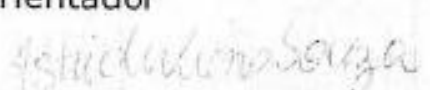
TERMO DE APROVAÇÃO

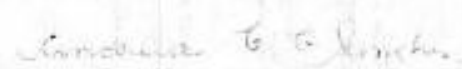
FERNANDA STUMPF TONIN


Título: **"REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DE NOVOS ANTIPSICÓTICOS PARA O TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA"**

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, medicamentos e correlatos.


Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Orientador


Prof^a. Dr^a. Astrid Wiens Souza
Co-orientadora


Prof^a. Dr^a. Andréia Cristina Conegero Sanches
Universidade do Oeste do Paraná


Prof^a. Dr^a. Luana Lenzi
Universidade Federal do Paraná

Curitiba, 16 de outubro de 2015.

Aos meus pais pela motivação, confiança e amor.
Aos meus irmãos pelo apoio e carinho.
Ao Mauro pelo companherismo e paciência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me guiado em mais uma etapa importante da minha vida, me proporcionando forças e sabedoria, para que nenhum obstáculo se mostrasse intransponível;

Meu eterno e sincero agradecimento aos meus pais por lutarem pela minha educação e me privilegiarem com bons estudos e cursos, me dando também apoio em tantas atividades, trabalhos e realizações;

À minha mãe Ilona Vivian, por nunca ter medido esforços para nos proporcionar sempre o melhor. Admiro a sua força de vontade e espírito batalhador, e agradeço imensamente por todos esses anos repletos de ensinamentos, incentivo, conselhos e amor incondicional;

Ao meu pai Valdir Roberto pelo apoio, atenção e ajuda nos principais momentos durante os últimos anos;

Aos meus irmãos Eduardo Tadeu, Fabianna e Ricardo Tadeu pelo carinho, incentivo e boas risadas do quarteto fantástico. Vocês sempre farão parte da minha história;

Ao Mauro por me ajudar em tantas atividades e por estar sempre ao meu lado não importa o que aconteça. Sou grata pelas conversas e conselhos que me ajudaram na conclusão deste e de outros trabalhos;

Agradeço também a todos os amigos do laboratório pela ajuda e pelos momentos de alegria e descontração que fazem a vida valer a pena. Em especial à Thais Piazza por trabalhar ao meu lado na realização deste projeto;

Por fim, aos meus orientadores Roberto Pontarolo e Astrid Wiens, a quem admiro pessoal e profissionalmente, agradeço pelos ensinamentos, paciência, dedicação e incentivo dispensados no auxílio à concretização do Mestrado. Obrigada pela oportunidade e pelo tempo de convivência e amizade.

“Mesmo quando tudo parece desabar,
cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir ou
ficar, desistir ou lutar; porque descobri, no
caminho incerto da vida, que o mais
importante é decidir”

(Cora Coralina)

RESUMO

A esquizofrenia é uma doença mental crônica e deteriorativa, com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, afetando cerca de 24 milhões de pessoas em todo o mundo. O tratamento da doença se baseia no uso da classe dos antipsicóticos. Porém, a busca por estratégias cada vez mais eficazes e seguras leva ao desenvolvimento de novos fármacos, aumentando ainda mais o leque de opções terapêuticas. Nesse contexto, é importante avaliar, por meio da Saúde Baseada em Evidências, os riscos e benefícios da disponibilização de tecnologias à população, a fim de gerar dados científicos passíveis de guiar tomadas de decisão por profissionais e gestores de saúde. Assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma avaliação e comparação de evidências primárias e secundárias sobre a eficácia e segurança de antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. Foi realizada uma revisão sistemática (RS) de ensaios clínicos randomizados (ECRs) de nove novos potenciais fármacos (asenapina, blonanserin, iloperidona, loxapina inalável, lurasidona, nitroprussiato de sódio, perospirona, pimavanserin e sertindol) aliada a uma *overview* (revisão sistemática de revisões sistemáticas) dos principais antipsicóticos já bem estabelecidos e comercializados (como haloperidol, risperidona, clozapina, entre outros). Para tanto, as buscas foram conduzidas nas bases MEDLINE (PUBMED), Cochrane Library, SCIELO, Scopus, International Pharmaceutical Abstracts, Lilacs e Web of Science, junto com busca manual. Para a RS foram encontrados 2024 registros, dos quais 29 contemplaram os critérios de inclusão (n=7487). As análises estatísticas foram conduzidas da maneira convencional (meta-análises) e também por *mixed treatment comparison* (MTC), uma vez que poucos estudos *head-to-head* foram encontrados. Os principais resultados evidenciam que alguns fármacos novos (asenapina e lurasidona) apresentam-se superiores ao placebo em termos de eficácia e tolerabilidade, porém poucas diferenças estatisticamente significativas entre os fármacos foram observadas. Além disso, poucos estudos foram encontrados para alguns ativos (como blonanserin e perospirona), demonstrando a ausência de evidências que favoreça a sua implantação em protocolos e guias de tratamento. Já para a *overview*, foram encontrados 1067 registros dos quais 42 foram incluídos nas análises. A qualidade metodológica das revisões publicadas apresentou uma pontuação média de 7,28 na ferramenta AMSTAR, sendo considerada moderada. Os resultados evidenciam que antipsicóticos atípicos (2ª geração) como risperidona, olanzapina e quetiapina apresentam maior eficácia sobre os típicos (1ª geração) como haloperidol e clorpromazina, e tendem a ser a primeira escolha em diretrizes internacionais, devendo essa realidade ser ajustada para países como Brasil. Por fim, de modo geral, os resultados apresentados nesse trabalho podem contribuir para elaboração de protocolos clínicos na medida em que aumentam a qualidade e quantidade de evidências disponíveis sobre terapias para esquizofrenia. Sugere-se ainda que análises farmacoeconômicas sejam incorporadas ao estudo, a fim de se definir melhores relações custo-efetividade que contribuam para tomadas de decisão em saúde.

Palavras-chave: Antipsicóticos. Esquizofrenia. Meta-análise. Revisão sistemática.

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic and damaging mental disease that affects about 24 million people worldwide and has great impact on patient's quality of life. The therapeutic treatment of the disease relies on the use of antipsychotic drugs. However, the search for more effective and safer treatments leads to the development of new drugs, which increases the range of therapeutic options. In this context, Evidence-Based Medicine stands as an important tool to assess the risks and benefits of available technologies in order to create scientific data that could support decision-making. Hence, the aim of this study was to assess primary and secondary evidences about the efficacy and safety of antipsychotic drugs for schizophrenia. A systematic review (SR) of randomized controlled trials (RCTs) of nine potential drugs (asenapine, blonanserin, iloperidone, inhaled loxapine, lurasidone, sodium nitroprusside, perospirone, pimavanserin and sertindole) was performed. Moreover an overview of SR of the main well established antipsychotic (e.g. haloperidol, risperidone, clozapine) was conducted. The search was conducted in MEDLINE (PubMed), Cochrane Library, SciELO, Scopus, International Pharmaceutical Abstracts, Lilacs and Web of Science, along with handsearching. For the SR initially 2024 records were found. After screening, 29 studies remained (n=7487). Apart from traditional pairwise meta-analyses, mixed treatment comparisons (MTC) were also performed since only few head-to-head studies were found. The main results showed that some of the new drugs (asenapine, lurasidone) are superior to placebo in efficacy and tolerability outcomes. However, between drugs few statistically significant differences were observed. In addition, few studies for some of the drugs were reached (e.g. blonanserin, perospirone). This lack of evidence do not support their implementation in protocols or treatment guidelines. Concerning the overview, 1067 records were found of which 42 were included in the analyses. The overall score of methodological quality assessment through AMSTAR tool for the published revisions was considered moderate (7.28). The main results showed that 2nd generation antipsychotics (atypical drugs) such as risperidone, olanzapine and quetiapine have better profile than typical drugs (1st generation) (e.g. haloperidol and chlorpromazine). Thus, atypical drugs stand as the first therapeutic choice in international guidelines. Countries like Brazil should consider adjusting its clinical protocols. Finally, our results can contribute to development of clinical guidelines as they increase the amount of available quality of evidence on schizophrenia therapies. We also suggest the incorporation of further pharmacoeconomic analyzes into this study in order to provide cost-effectiveness comparisons that should help decision-making.

Key-words: Antipsychotic drugs. Schizophrenia. Meta-analyses. Systematic review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 -	OS LIMITES DAS DESORDENS MENTAIS.....	20
FIGURA 2 -	ESTÁGIOS INICIAIS DO DESENVOLVIMENTO DE PSICOSES.....	26
FIGURA 3 -	MODELO ETIOLÓGICO DA ESQUIZOFRENIA.....	27
FIGURA 4 -	REGIÕES CEREBRAIS AFETADAS NA ESQUIZOFRENIA.....	28
FIGURA 5 -	VIAS DA DOPAMINA NA ESQUIZOFRENIA.....	30
FIGURA 6 -	CORRELAÇÃO ENTRE A AFINIDADE PELOS RECEPTORES D2 DA DOPAMINA E A POTÊNCIA CLÍNICA (DOSE DIÁRIA mg/DIA) DE ALGUNS ANTIPSICÓTICOS.....	31
FIGURA 7 -	HIPÓTESE GLUTAMATÉRGICA/GABAÉRGICA DA PATOGÊNESE DA ESQUIZOFRENIA.....	33
FIGURA 8 -	ASPECTOS RELACIONADOS À ESCOLHA DO TRATAMENTO PARA ESQUIZOFRENIA.....	38
FIGURA 9 -	ALGORITMO DE ESQUIZOFRENIA.....	42
FIGURA 10 -	EXEMPLOS DE MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS DE ACORDO COM SUA CLASSIFICAÇÃO.....	50
FIGURA 11 -	MEDICAMENTOS EM DESENVOLVIMENTO PARA SAÚDE MENTAL.....	51
FIGURA 12 -	MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS MAIS DISPENSADOS NOS ESTADOS UNIDOS ENTRE OS ANOS DE 2011-2012.....	58
FIGURA 13 -	MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS MAIS DISPENSADOS NA NOVA ZELÂNDIA ENTRE OS ANOS DE 2006-2011.....	59
FIGURA 14 -	A HIERARQUIA DA EVIDÊNCIA.....	65
FIGURA 15 -	O PROCESSO COMUM DE REVISÃO CONDUZIDO PARA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS E PARA A OVERVIEW.....	70
FIGURA 16 -	FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS.....	78
FIGURA 17 -	NETWORK DAS COMPARAÇÕES DIRETAS.....	82
FIGURA 18 -	AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA DA COCHRANE.....	84
FIGURA 19 -	AVALIAÇÃO COMPLETA DO RISCO DE VIÉS PELA COCHRANE.....	84
FIGURA 20 -	FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS PARA A OVERVIEW.....	110

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	ESCOLHA DE MEDICAMENTOS NA FASE AGUDA DA ESQUIZOFRENIA.....	40
TABELA 2 -	CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DE ALGUNS ANTIPSICÓTICOS.....	45
TABELA 3 -	INFORMAÇÕES DOS MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS MAIS COMUNS.....	46
TABELA 4 -	QUANTIDADE APROXIMADA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E REVISÕES SISTEMÁTICAS NA LITERATURA SOBRE OS MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS MAIS PRESCRITOS.....	60
TABELA 5 -	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	81
TABELA 6 -	META-ANÁLISES DOS PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS COMPARADOS ENTRE ANTIPSICÓTICOS E PLACEBO.....	92
TABELA 7 -	CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS NA OVERVIEW.....	120

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA QUANTIDADE DE ESTUDOS CLÍNICOS POR FÁRMACO EM RELAÇÃO AOS LOCAIS DE CONDUÇÃO DO ENSAIO CLÍNICO.....	79
GRÁFICO 2 - EFICÁCIA DOS ANTIPSICÓTICOS: MUDANÇAS NA ESCALA CGI-S.....	87
GRÁFICO 3 - EFICÁCIA DOS ANTIPSICÓTICOS: MUDANÇAS NA ESCALA PANSS-T.....	88
GRÁFICO 4 - SEGURANÇA DOS ANTIPSICÓTICOS: INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS.....	90
GRÁFICO 5 - DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS.....	95
GRÁFICO 6 - DESCONTINUAÇÃO POR FALHA TERAPÊUTICA.....	96
GRÁFICO 7 - ANTIPSICÓTICOS MAIS MENCIONADOS EM COMPARAÇÕES PELAS REVISÕES SISTEMÁTICAS CONTEMPLADAS NA OVERVIEW.....	122
GRÁFICO 8 - TIPOS DE BUSCAS E BASES DE DADOS ELETRÔNICAS MAIS UTILIZADAS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	123
GRÁFICO 9 - FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA EMPREGADAS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS NA OVERVIEW.....	124

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 -	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA ESQUIZOFRENIA.....	25
QUADRO 2 -	META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO DE MUDANÇAS NOS VALORES DA ESCALA PANSS-T.....	100
QUADRO 3 -	RANKING PARA O DESFECHO DE MUDANÇAS NA ESCALA PANSS-T.....	101
QUADRO 4 -	RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS PELA ANÁLISE DE NODE-SPLITTING PARA O DESFECHO DE EFICÁCIA ESCALA PANSS-T.....	102
QUADRO 5 -	META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO DE APARECIMENTO DE EVENTOS ADVERSOS.....	104
QUADRO 6 -	RANKING PARA O DESFECHO DE APARECIMENTO DE EVENTOS ADVERSOS.....	105
QUADRO 7 -	RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS PELA ANÁLISE DE NODE-SPLITTING PARA O DESFECHO DE SEGURANÇA (APARECIMENTO DE EVENTOS ADVERSOS).....	106
QUADRO 8 -	META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO.....	107
QUADRO 9 -	META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR FALHA TERAPÊUTICA.....	108
QUADRO 10 -	RANKING PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO.....	110
QUADRO 11 -	RANKING PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR FALHA TERAPÊUTICA.....	110
QUADRO 12 -	RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS PELA ANÁLISE DE NODE-SPLITTING PARA O DESFECHO DE TOLERABILIDADE (DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO).....	111
QUADRO 13 -	RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS PELA ANÁLISE DE NODE-SPLITTING PARA O FALHA TERAPÊUTICA).....	112
QUADRO 14 -	PONTUAÇÃO NA FERRAMENTA AMSTAR.....	126
QUADRO 15 -	EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES INCLUÍDAS NA OVERVIEW PARA OS DESFECHOS DE EFICÁCIA.....	128

QUADRO 16 -	EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES INCLUÍDAS NA OVERVIEW PARA OS DESFECHOS DE SEGURANÇA.....	129
QUADRO 17 -	EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES INCLUÍDAS NA OVERVIEW PARA OS DESFECHOS DE TOLERABILIDADE.....	130
QUADRO 18 -	EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES INCLUÍDAS NA OVERVIEW PARA O DESFECHO DE AUSÊNCIA DE MELHORA CLÍNICA.....	131
QUADRO 19 -	EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES INCLUÍDAS NA OVERVIEW PARA O DESFECHO DE MUDANÇA NA ESCALA PANSS.....	132
QUADRO 20 -	EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES INCLUÍDAS NA OVERVIEW PARA O DESFECHO DE INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS.....	133
QUADRO 21 -	EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES INCLUÍDAS NA OVERVIEW PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÕES.....	134

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5HT – 5-hidroxitriptamina (serototina)
Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APA – American Psychiatric Association (Associação Psiquiátrica Americana)
CID – Classificação Internacional de Doenças
CGI – Clinical Global Impression Scale (Escala de Impressão Clínica Global)
DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECG – Eletrocardiograma
ECR – Ensaio clínico randomizado
EMA – European Medicines Agency
FDA – Food and Drug Administration
GABA – Ácido gama-aminobutírico
IC – Intervalo de Confiança
ICr – Intervalo de Credibilidade
IV – Inverso da Variância
ISD – Information Services Division
LSD – Dietilamida do ácido lisérgico
MBE – Medicina Baseada em Evidência
MD – Mean difference
MS – Ministério da Saúde
MTC – Multiple treatment Comparison
NAMI – National Alliance of Mental Illness
NMDA – N-metil-D-aspartato
NNT – Number needed to treat
OR – Odds ratio
OMS – Organização Mundial de Saúde
PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale (Escala das Síndromes Positiva e Negativa)
PhRMA – Pharmaceutical Research and Manufactures of America
PMDA – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
RR – Relative risk
RS – Revisão sistemática
SMD – Standardized mean difference
SNC – Sistema Nervoso Central
SNGPC – Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados
SUS – Sistema Único de Saúde
WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL.....	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3 REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1 PSICOSES OU DOENÇAS PSICÓTICAS.....	19
3.2 ESQUIZOFRENIA.....	20
3.2.1 Histórico.....	21
3.2.2 Epidemiologia.....	23
3.2.3 Aspectos clínicos.....	24
3.2.4 Aspectos etiológicos.....	25
3.2.5 Hipóteses sobre os principais mecanismos fisiopatológicos.....	26
3.2.5.1 Teorias neuroquímicas.....	29
3.2.5.1.1 Teoria dopaminérgica.....	29
3.2.5.1.2 Teoria glutamatérgica/gabaérgica.....	32
3.2.5.1.3 Teoria serotoninérgica.....	33
3.2.6 Diagnóstico e evolução da esquizofrenia.....	34
3.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO.....	39
3.3.1 Antipsicóticos.....	43
3.3.1.1 Antipsicóticos Típicos.....	46
3.3.1.2 Antipsicóticos Atípicos.....	47
3.3.2 Novos Medicamentos.....	49
3.3.2.1 Asenapina.....	51
3.3.2.1 Blonanserin.....	52
3.3.2.3 Iloperidona.....	53
3.3.2.4 Loxapina Inalável.....	53
3.3.2.5 Lurasidona.....	54
3.3.2.6 Nitroprussiato de sódio.....	55
3.3.2.7 Perospirona.....	55
3.3.2.8 Pimavanserin.....	56
3.3.2.9 Sertindol.....	56
3.4 CONSUMO DE ANTIPSICÓTICOS.....	57
3.5 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS.....	60
3.5.1 Medicina Baseada em Evidências (MBE).....	61
3.5.2 Revisão Sistemática e Meta-análise.....	62
3.5.3 Meta-análise de Múltiplos Tratamentos.....	68
3.5.4 Revisão Sistemática de Revisões Sistemáticas de Ensaios Clínicos Randomizados (Overview).....	69
4 MATERIAL E MÉTODOS	70
4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA.....	71
4.1.1 Critérios de Inclusão.....	73
4.1.2 Critérios de Exclusão.....	74
4.2 OVERVIEW.....	74
4.3 TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS RESULTADOS.....	76
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	78
5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS.....	78
5.1.1 Network de comparações.....	82

5.1.2 Avaliação da Qualidade Metodológica por Jadad.....	83
5.1.3 Avaliação do Risco de Viés.....	83
5.2 META-ANÁLISES.....	85
5.2.1 Meta-análises de eficácia.....	85
5.2.2 Meta-análises de segurança.....	90
5.2.3 Meta-análises de tolerabilidade.....	95
5.3 MTC DOS ANTIPSICÓTICOS.....	97
5.3.1 MTC de eficácia.....	98
5.3.2 MTC de segurança.....	103
5.3.3 MTC de tolerabilidade.....	106
5.4 OVERVIEW.....	117
6 CONCLUSÃO.....	137
REFERÊNCIAS.....	138
APÊNDICES.....	155
ANEXOS.....	186

1 INTRODUÇÃO

As psicoses ou doenças psicóticas são transtornos psiquiátricos cuja principal característica é a perda da capacidade de julgar adequadamente a realidade em decorrência de alterações nas áreas do pensamento, da percepção, da emoção, do movimento e do comportamento. A esquizofrenia é o principal destes quadros psicóticos, tendo um curso muitas vezes crônico e/ou deteriorativo, com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Além de afetar expressivamente as esferas social e ocupacional do indivíduo, esta doença gera também enormes custos pessoais e financeiros em longo prazo para os pacientes e seus cuidadores e para os serviços do sistema de saúde do país (AYRES, 2009; LINDNER et al., 2009).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a esquizofrenia afeta cerca de 24 milhões de indivíduos mundialmente. Sua frequência na população em geral é da ordem de 1 para cada 100 pessoas. No Brasil estima-se que haja cerca de 1,6 milhão de esquizofrênicos. Embora a incidência seja baixa, a prevalência desta doença é alta devido à cronicidade. Sabe-se que menos da metade dos pacientes afetados recebem tratamento adequado (MCGRATH et al., 2004; MESSIAS et al., 2007; WHO, 2014).

As estratégias e formas de tratamento da esquizofrenia variam de acordo com a fase e severidade da doença. Apesar de serem aplicadas diferentes terapias psicológicas e educacionais, aliadas ao suporte de familiares e cuidadores, o tratamento farmacológico é essencial para maximizar o controle efetivo desta doença (MIYAMOTO et al., 2005; GØTZSCHE; YOUNG, 2015).

Neste contexto, o arsenal terapêutico para o tratamento da esquizofrenia é diversificado e cresceu muito nos últimos cinquenta anos. O termo “medicamentos antipsicóticos” (previamente conhecidos como neurolépticos, antiesquizofrênicos e tranquilizantes maiores) convencionalmente refere-se aqueles usados para tratar a esquizofrenia (RANG et al., 2007). Farmacologicamente, estes medicamentos caracterizam-se como antagonistas dos receptores da dopamina, embora muitos deles também atuem sobre outros alvos, particularmente os receptores 5-

hidroxitriptamina (5-HT), o que pode contribuir para sua eficácia clínica. No entanto, apesar de estarem sendo obtidos avanços graduais no desenvolvimento destes fármacos, ainda existem muitos inconvenientes em termos de eficácia, segurança e tolerabilidade (CHASSANIOL, 2013; CHIEN; YIP, 2013; DIVAC et al., 2014).

Existem mais de 30 fármacos antipsicóticos diferentes para uso clínico. Exemplos destes fármacos incluem aqueles classificados como de primeira geração ou típicos (como a clorpromazina e haloperidol) e os de segunda geração ou atípicos (como a clozapina, risperidona, quetiapina e aripiprazol) (FALKAI et al., 2006; PARKER, 2013).

Mais recentemente, outros medicamentos como blonanserin e perospirona foram aprovados para uso medicinal no Japão (PMDA - Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) e outros fármacos (asenapina, iloperidona e lurasidona) foram aprovados pelos órgãos americano FDA (Food and Drug Administration) e europeu EMA (European Medicines Agency), sendo a asenapina também aprovada no Brasil para tratamento da esquizofrenia (BRASIL, 2011; FDA, 2014; EMA, 2014; PMDA, 2014).

Neste contexto de novas e numerosas informações científicas na área de saúde, faz-se necessário utilizar um instrumento que as sintetize de maneira eficaz. Deste modo, é a Medicina Baseada em Evidências (MBE) que serve de alicerce para ligar a pesquisa científica de qualidade e a prática clínica. Dentro deste conceito surgem ainda as revisões sistemáticas e as meta-análises que correspondem a uma boa fonte de evidência científica para a elaboração de estratégias terapêuticas no âmbito da saúde pública e também para a tomada de decisão clínica para o paciente (ATALLAH; CASTRO, 1998; CORDEIRO et al., 2007; YILDIZ et al., 2014).

Já existem diversos estudos clínicos e revisões sistemáticas com meta-análise sobre a eficácia, segurança e tolerabilidade na população esquizofrênica de boa parte dos medicamentos antipsicóticos disponíveis no mercado (DAVIS et al., 2003; CHAKOS et al., 2004; RAMOS; ROCHA, 2006; FALKAI et al., 2006; CORRELL et al., 2009; LEUCHT et al., 2009; 2011; 2013; HAN OH et al., 2015).

No entanto, as novas abordagens terapêuticas, ou seja, aquelas recentemente aprovadas por órgãos regulatórios ou que ainda não receberam devida aprovação para o uso, carecem de informações científicas na área da saúde. Isso pode representar um impasse para tomada de decisão quanto a sua disponibilização à população ou frente à escolha terapêutica para o tratamento e controle adequados da esquizofrenia. Além disso, com relação aos diversos medicamentos antipsicóticos já comumente utilizados, torna-se interessante apresentar suas inúmeras informações de maneira concisa.

Dessa forma, dados sintetizados sobre a ampla gama de informações relativas às novas terapias e aquelas já comumente disponíveis tornam-se uma ferramenta interessante para os tomadores de decisão no tratamento da esquizofrenia.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar e comparar evidências de eficácia, segurança e tolerabilidade de estudos primários do uso de nove novos medicamentos para o controle da esquizofrenia (asenapina, blonanserin, iloperidona, loxapina inalável, lurasidona, nitroprussiato de sódio, perospirona, pimavanserin), e de estudos secundários do uso de antipsicóticos típicos e atípicos mais utilizados no tratamento da esquizofrenia.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão sistemática para localizar e selecionar ensaios clínicos randomizados (ECRs), por meio de bases de dados eletrônicas, referentes aos antipsicóticos mais novos: asenapina, blonanserin, iloperidona, loxapina inalável, lurasidona, nitroprussiato de sódio, perospirona e pimavanserin no tratamento da esquizofrenia para avaliar sua eficácia, segurança e tolerabilidade.
- Analisar e interpretar as informações e dados coletados e realizar análises estatísticas (meta-análises) a fim de comparar os medicamentos antipsicóticos (desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade) e delimitar os benefícios e riscos dos fármacos a partir das evidências encontradas.
- Realizar uma revisão sistemática de revisões sistemáticas publicadas de ECRs (*overview*) referentes a antipsicóticos clássicos de primeira e segunda gerações para comparar as evidências de estudos secundários já existentes sobre eficácia, segurança e tolerabilidade destes tratamentos.
- Avaliar a qualidade das revisões sistemáticas já publicadas e sintetizar seus dados.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 PSICOSES OU DOENÇAS PSICÓTICAS

As psicoses ou doenças psicóticas têm como principal característica a perda da capacidade de julgar adequadamente a realidade em decorrência de alterações nas áreas do pensamento, da percepção, da emoção, do movimento e do comportamento. Tais patologias são caracterizadas por uma ou mais das seguintes manifestações: perda de encadeamento lógico do pensamento, incapacidade de julgamento, percepção incorreta da realidade, alucinações, ilusões, excitação extrema e comportamento violento. Estas doenças surgem em geral como surtos agudos, reconhecidos como crises psicóticas (FUCHS et al., 2006; LINDNER et al., 2009).

Além disso, estas doenças podem ser classificadas como transtornos mentais orgânicos – os quais têm uma etiologia demonstrável de doença ou lesão cerebral, ou outra afecção que leve a uma disfunção cerebral e aos sintomas psicóticos – ou podem ser manifestações de doenças mentais de causas multifatoriais, englobadas sob a classificação de esquizofrenia e psicoses relacionadas (AYRES, 2009; OLIVEIRA, 2010).

Apesar de as psicoses de maneira geral não serem os distúrbios mentais mais frequentes, elas têm importante impacto social, pois os indivíduos acometidos perdem a capacidade de interação social produtiva, passando a necessitar de cuidados especializados e contínuos (NETO et al., 2007; CHIEN; YIP, 2013). Além disso, estas desordens mentais estão associadas a um estigma considerável, bem como ao medo e limitada compreensão do público em geral (NICE, 2014).

A esquizofrenia é o principal destes quadros psicóticos, tendo um curso muitas vezes crônico e/ou deteriorativo, gerando enormes custos para os pacientes e seus cuidadores e para os serviços do sistema de saúde do país (LEWIS; LEVITT, 2002; LINDNER et al., 2009). Além da esquizofrenia, podemos citar outros distúrbios psiquiátricos que podem ou não estar

associados à esquizofrenia, como desordens de humor, de delírio e de personalidade e psicoses secundárias como ilustradas na FIGURA 1 abaixo:



FIGURA 1 – OS LIMITES DAS DESORDENS MENTAIS. A esquizofrenia é a principal doença psicótica, que apresenta curso crônico e deteriorativo com grande impacto na qualidade de vida do paciente. Além da esquizofrenia (ao centro) tem-se as desordens psicóticas de humor e esquizoafetivas (transtorno de humor), transtorno de personalidade esquizotípica (transtorno de personalidade), comorbidade das desordens psicóticas (psicoses secundárias à doença ou abuso de substâncias), parafrenia (transtorno delirante) e sobreposição de manifestações clínicas (transtorno de desenvolvimento). FONTE: adaptado de TANDON (2013).

3.2 ESQUIZOFRENIA

Sabe-se que o termo esquizofrenia foi introduzido pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler em 1911 após a descrição prévia de uma demência precoce ao final do século XIX por Emil Kraepelin. Desde então, já foram concebidas mais de quarenta definições da patologia até à criação e aperfeiçoamento de sistemas de classificação da doença os quais são atualmente utilizados em escala mundial – DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) e CID (Classificação Internacional de Doenças) (OLIVEIRA, 2010).

A definição atual de esquizofrenia indica uma síndrome mental crônica idiopática, aparentando ser um conjunto de diferentes doenças com sintomas

que se assemelham e se sobrepõem. Esta patologia é de origem multifatorial onde os fatores genéticos e ambientais parecem estar associados a um aumento no risco de desenvolver a doença, a qual se manifesta, em geral, na adolescência ou início da idade adulta. Em geral, o paciente apresenta anormalidades e deterioração progressiva em níveis cognitivo, psicossocial, vocacional e comportamental (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; LEWIS; LEVITT, 2002; BHATI, 2013).

3.2.1 Histórico

A descrição de deterioração nas funções cognitivas e na personalidade já existiam antes do século XV a.C. No entanto, a doença atualmente conhecida como esquizofrenia, reemergiu como uma condição médica digna de estudo somente a partir do século XVIII (HOENIG, 1983; SILVA, 2006; NETO et al., 2007).

O histórico conceitual da esquizofrenia data do final do século XIX a partir da descrição da demência precoce pelo médico psiquiatra alemão Emil Kraepelin (1856-1926). Ele estabeleceu uma classificação de transtornos mentais com o objetivo de delinear a existência de certas doenças bem como suas etiologias, sintomatologias, curso e resultados comuns. Ele denominou uma dessas doenças de demência precoce, porque se manifestava no início da vida do paciente e quase sempre levava a problemas psíquicos (BERRIOS, et al., 2003; AYRES, 2009; SILVA, 2010).

No entanto, foi o pesquisador suíço Eugene Bleuler (1857-1939) que criou o termo “esquizofrenia” (*esquizo* = cisão, *phrenia* = mente), substituindo assim o termo demência precoce na literatura (OLIVEIRA, 2010).

Bleuler conceituou o termo para indicar a presença de um cisma entre pensamento, emoção e comportamento nos pacientes afetados. Para explicar melhor sua teoria relativa às cismas mentais internos nesses pacientes, Bleuler descreveu sintomas fundamentais (ou primários) específicos da esquizofrenia que se tornaram conhecidos como os quatro “As”: **a**ssociação frouxa de idéias, **a**mbivalência, **a**utismo e alterações de **a**feto. Bleuler também descreveu os

sintomas acessórios, (ou secundários), que incluíam alucinações e delírios (HOENIG, 1983; SILVA, 2006).

Em 1948, outro estudioso alemão, Kurt Schneider, também interessado em identificar os sintomas patognomônicos da esquizofrenia, estabeleceu uma hierarquia de sintomas, de acordo com sua importância para o diagnóstico da doença. Os sintomas foram classificados em de primeira ordem (1ª Ordem), considerados sugestivos de esquizofrenia (percepção delirante, alucinações auditivas, sonorização e difusão de pensamento) e sintomas de segunda ordem (2ª Ordem) - com menor valor para o diagnóstico da doença, contemplando outros distúrbios sensoperceptivos, disposição de ânimo depressão ou mania. (ELKIS, 2000; BERRIOS et al., 2003).

De maneira geral, os conceitos de Kraepelin, Bleuler e Schneider formam a base para a compreensão de esquizofrenia, estando presentes nos critérios diagnósticos que operacionalizam esta doença. Assim, estas concepções descritas anteriormente influenciaram as classificações e os critérios atuais para o diagnóstico da doença como a elaboração de classificações e protocolos (SILVA, 2006).

3.2.2 Epidemiologia

De acordo com a Associação Psiquiátrica Americana (APA), estudos mostram que a prevalência desta doença na população de diferentes raças e culturas é da ordem de 1 para cada 100 pessoas, ocorrendo cerca de 40 novos casos para cada 100.000 habitantes por ano no mundo. Esta patologia atinge em igual proporção homens e mulheres, mas geralmente inicia-se mais cedo no homem, por volta dos 15-25 anos de idade – apresentando na maioria das vezes maior comprometimento dos sintomas negativos –, e na mulher, por volta dos 25-30 anos de idade (MARI; LEITÃO, 2000; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

No Brasil, faltam avaliações epidemiológicas amplas sobre a ocorrência de psicoses. No entanto, estima-se que a incidência e prevalência da esquizofrenia seja similar a de outros países e atinja cerca de 1,6 milhão de

indivíduos, sendo que a cada ano, em torno de 50.000 pessoas manifestam a doença pela primeira vez. Ademais, dados do Ministério da Saúde advertem que 0,7% a 1% da população já passaram por algum surto esquizofrênico (MONTEIRO; LOUZÃ, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; MATEUS, 2013).

Apesar da incidência desta doença não ser elevada, sua prevalência atinge alto índice devido à cronicidade da esquizofrenia e em função da falta de tratamento ou tratamento inapropriado recebido pelos pacientes. Pacientes não tratados ou que recebem tratamento inadequado representam cerca de 50% do total de adultos com esquizofrenia e cerca de 70% das crianças e adolescentes diagnosticadas com essa doença mental (NAMI, 2013). Ou seja, com o passar dos anos, a esquizofrenia acumula-se na população em pacientes com diferentes graus de necessidade e comprometimento (WHO, 2014).

Neste contexto, estudos também indicam que os pacientes diagnosticados com esta desordem apresentam uma vida útil mais curta do que a média da população em geral e apresentam risco mais elevado para suicídio (CHIEN; YIP, 2013).

Ademais, as condições de saúde mental apresentam grande impacto e peso em termos econômicos para o sistema de saúde de um país. Em 2010, os custos globais com estes transtornos (incluindo despesas em saúde, suporte social, custos indiretos com salários e benefícios por incapacidade) foram estimados em 2,5 trilhões de dólares, com uma projeção de gastos para 2030 de 6,0 trilhões de dólares (BLOOM et al., 2011; PHRMA, 2014).

No Brasil, com relação aos gastos anuais, o Sistema Único de Saúde (SUS) depende altos valores com hospitalização e tratamento destes transtornos. Por volta de 1% da renda nacional é usada no tratamento de doenças mentais, sendo que a esquizofrenia corresponde a 2,5% de todos os consumos com saúde. Esta doença representa 30% dos leitos psiquiátricos em hospitais (10 mil leitos/dia) e ocupa o segundo lugar em despesas com consultas psiquiátricas ambulatoriais (14%) (BRASIL, 2002; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; LINDNER et al., 2009).

3.2.3 Aspectos Clínicos

A esquizofrenia é um distúrbio remitente e perturbador, com alta taxa de recaídas (reincidência da doença em torno de 70%) e associado com anormalidades em múltiplos domínios e progressiva deterioração de funções cognitivas, psicológicas e comportamentais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; CHIEN; YIP, 2013).

Pela observação clínica, os fenômenos na esquizofrenia são classificados em positivos e negativos. Os sintomas positivos incluem delírios (muitas vezes de natureza paranóide), alucinações (em geral na forma de vozes), distúrbios de pensamento (sequências de pensamentos turbulentos, sentenças truncadas e conclusões irracionais), comportamentos anormais, como movimentos estereotipados e, ocasionalmente, agressivos, sintomas catatônicos, agitação, vivências de influência externa e desconfiança. As alucinações visuais ocorrem em 15% dos pacientes, as auditivas em 50% e as táteis em 5% de todos os sujeitos, e os delírios em mais de 90% deles (FALKAI et al., 2006; SILVA, 2006).

Já os sintomas negativos referem-se ao estreitamento e à redução das expressões emocionais, com diminuição da produtividade do pensamento e da fala, retraimento social e diminuição dos comportamentos direcionados a metas. Portanto, os componentes negativos podem ser definidos como monotonia afetiva, alogia (ausência de comportamento e pensamento lógicos), anedonia (perda da capacidade de sentir prazer) e avolição (falta de vontade de realizar uma atividade) (SILVA, 2006; CHASSANIOL et al., 2013).

Ademais, como uma terceira categoria, podem-se incluir os sintomas desorganizados que se referem aos déficits da função cognitiva (como atenção e memória), juntamente com ansiedade e depressão (MESSIAS et al., 2007; FALKAI et al., 2006; BHATI, 2013). O QUADRO 1 resume os principais sintomas característicos da doença.

O fenótipo clínico do paciente esquizofrênico varia muito, particularmente com relação ao equilíbrio dos sintomas positivos e negativos, sendo que esta questão está relacionada também a eficácia dos medicamentos antipsicóticos em cada caso (RANG et al., 2007).

QUADRO 1 - PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA ESQUIZOFRENIA

SINTOMAS POSITIVOS	SINTOMAS NEGATIVOS
Delírios	Anedonia
Alucinações	Alogia
Distúrbios do pensamento e discurso/fala	Avolição
Comportamentos anormais (catatônico, movimentos estereotipados e agressividade)	Retraimento dos contatos sociais e monotonia afetiva
DOMÍNIOS COGNITIVOS AFETADOS	
Déficits de atenção e memória Ansiedade e depressão	

FONTE: O Autor (2014)

3.2.4 Aspectos Etiológicos

A esquizofrenia é uma doença de etiologia complexa e as causas concretas deste transtorno continuam desconhecidas. No entanto, sabe-se que estão envolvidas combinações de fatores genéticos e ambientais. Neste sentido, estudos tem procurado determinar o papel de variáveis biológicas específicas, tais como os fatores genéticos e bioquímicos e alterações sutis na morfologia cerebral (SIEVER; DAVIS, 2004; WALKER et al., 2004; POPOV et al., 2012).

A doença apresenta tendência hereditária forte, porém incompleta. A herdabilidade para a esquizofrenia é estimada em 0,83, uma das mais altas taxas entre as doenças psiquiátricas. Nos parentes em primeiro grau, o risco de desenvolvimento da doença gira em torno de 10%, no entanto até em gêmeos monozigóticos, quando um deles apresenta a doença, a probabilidade de o outro ser afetado é menor do que 50%, apontando aqui para provável importância dos fatores ambientais associados aos genéticos. Estudos indicam alguns genes de suscetibilidade ao transtorno, porém ainda não está claro quais são estes genes e qual seu real envolvimento na doença (RANG et al., 2007; NETO et al., 2007).

A FIGURA 2 apresenta de maneira resumida as fases iniciais do aparecimento de psicoses (como a esquizofrenia).

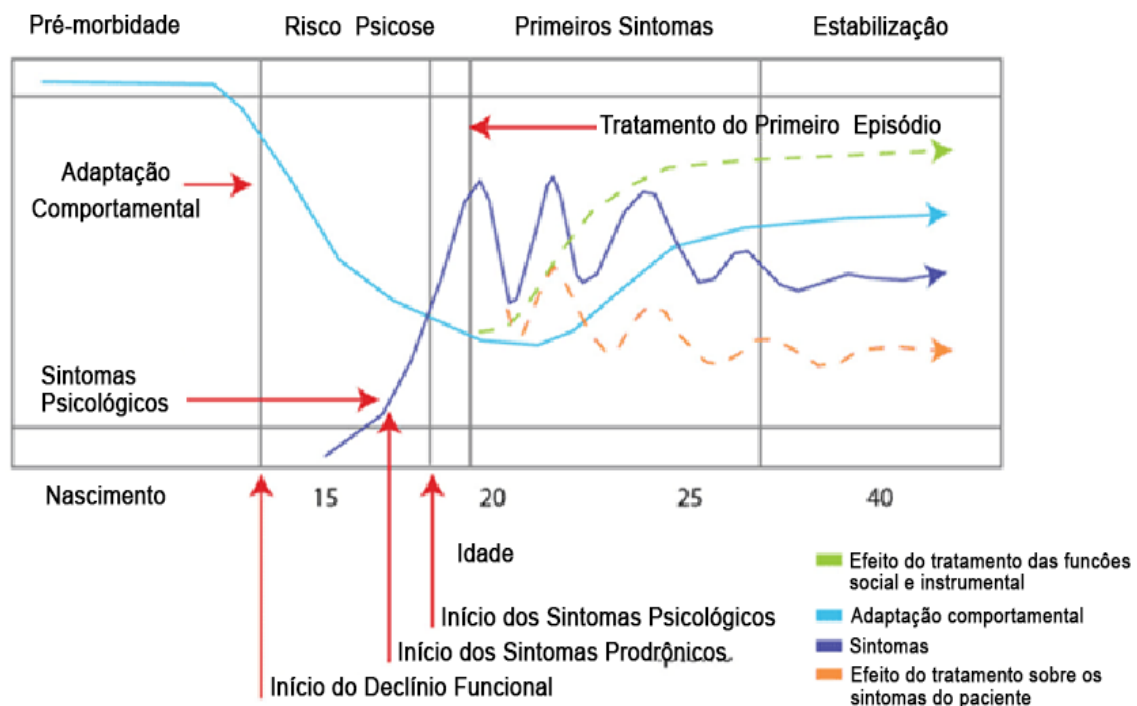


FIGURA 2 – ESTÁGIOS INICIAIS DO DESENVOLVIMENTO DE PSICOSES. Em geral, doenças como a esquizofrenia têm suas primeiras manifestações na adolescência ou início da vida adulta, principalmente se estiver associada a uma pré-morbidade ou risco à psicose. Ocorre então declínio funcional e aparecimentos dos sintomas psicológicos. No entanto, como o diagnóstico nem sempre é feito precocemente, o tratamento aos pacientes é realizado em geral após os primeiros episódios de desordem mental. O tratamento (medicamentoso e social) visa reduzir os sintomas psicológicos da doença e melhorar o comportamento e adaptação do paciente. FONTE: adaptado e traduzido de MCGLASHAN; WOODS (2011).

3.2.5 Hipóteses sobre os principais mecanismos fisiopatológicos

Com relação a algumas influências ambientais no desenvolvimento da esquizofrenia, discute-se a possibilidade destas agirem como fatores predisponentes. Por exemplo, as complicações obstétricas podem representar um risco precoce para esquizofrenia, como em casos de infecções por vírus materno ou retardo no crescimento uterino do feto. Estas e outras evidências indicam que a esquizofrenia se associa a um distúrbio do neurodesenvolvimento que afeta principalmente o córtex cerebral e ocorre nos primeiros meses do desenvolvimento pré-natal (RANG et al., 2007).

Além destes fatores precoces, são considerados também fatores de risco gerados na infância e mesmo na idade adulta (risco tardio), sendo este

último fortemente associado ao consumo de drogas de abuso, principalmente a *cannabis* (maconha) (LEWIS; LEVITT, 2002).

No entanto, os componentes genéticos poderiam explicar somente metade do risco para o desenvolvimento da esquizofrenia, e as complicações pré ou perinatais são responsáveis por 1 a 2% deste risco. Deste modo, um dos modelos mais bem aceitos para compreensão da doença é o da “vulnerabilidade-estresse-superação” (NUECHTERLEIN; DAWSON, 1984 apud FALKAI et al. 2006).

Esse conceito propõe que a vulnerabilidade para a esquizofrenia resultará no desenvolvimento de sintomas somente quando fatores estressores ambientais estiverem presentes e os mecanismos para lidar com estes falharem. Os fatores de vulnerabilidade, baseados em um componente biológico que inclui a predisposição genética, interagem com fatores complexos físicos, ambientais e psicológicos de vulnerabilidade (INGRAM; LUXTON, 2005; GOH; AGIUS, 2010). A FIGURA 3 resume estes aspectos, os quais podem ser as causas da esquizofrenia.

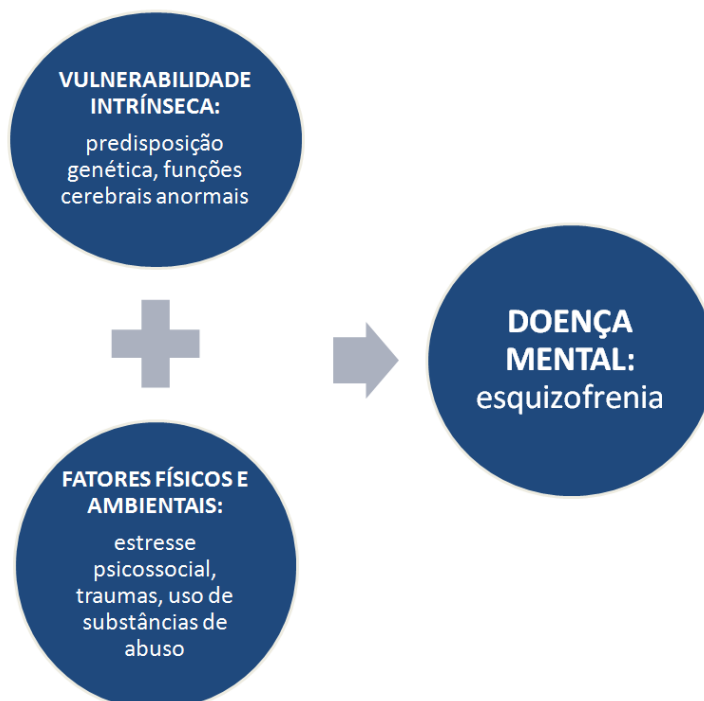


FIGURA 3 – MODELO ETIOLÓGICO DA ESQUIZOFRENIA. Esta doença é multifatorial e questões de vulnerabilidade intrínseca e estresse estão envolvidas.
FONTE: O Autor (2014).

Diferentes sistemas e órgãos estão envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia. No entanto, o cérebro se destaca como principal alvo de estudos, uma vez que há muitas regiões cerebrais que podem estar afetadas e atuando fora da normalidade nas desordens mentais (KAMAJIAN, 2010). A FIGURA 4 apresenta as principais áreas da anatomia cerebral envolvidas na doença.



FIGURA 4 – REGIÕES CEREBRAIS AFETADAS NA ESQUIZOFRENIA.
FONTE: adaptado de KAMAJIAN (2010).

3.2.5.1 Teorias neuroquímicas

As atuais ideias sobre os mecanismos neuroquímicos – envolvendo neurotransmissores – na esquizofrenia vieram principalmente de modelos fisiopatológicos baseados na análise dos efeitos de drogas antipsicóticas e psicotrópicos (GRILLO, 2005). As principais teorias neuroquímicas centralizam-se nos neurotransmissores cerebrais dopamina e glutamato, embora outros mediadores, particularmente 5-hidroxitriptamina (5-HT), conhecida como serotonina, também estejam recebendo atenção (RANG et al., 2007).

3.2.5.1.1 Teoria dopaminérgica

A teoria dopaminérgica é a hipótese clássica e mais aceita da esquizofrenia a qual propõe, em linhas gerais, que a hiperatividade da transmissão da dopamina seja responsável pelos sintomas da doença. Ou seja, ocorre excitação excessiva destes neurônios secretores nos centros comportamentais do cérebro principalmente nas vias nigroestriatal, mesolímbica e mesocortical, como pode ser observado na FIGURA 5 (CARLSSON, 1988; CARLSSON; LINDQVIST, 1963 apud NUDMAMUD-THANOI, 2005; GUYTON; HALL, 2006).

Assim, a partir destas observações, evidenciou-se uma correlação entre a dopamina e a esquizofrenia e propôs-se que muitos medicamentos antipsicóticos agiriam por intermédio do antagonismo de receptores dopaminérgicos, o que causaria um aumento compensatório nos níveis de dopamina, auxiliando a combater alguns sintomas da doença. Esta teoria é bem sustentada uma vez que a maioria dos medicamentos antipsicóticos, principalmente os atípicos, apresentam em diferentes graus, atividade antagonista principalmente sobre os receptores D2 dopaminérgicos (VYAS et al., 2013).

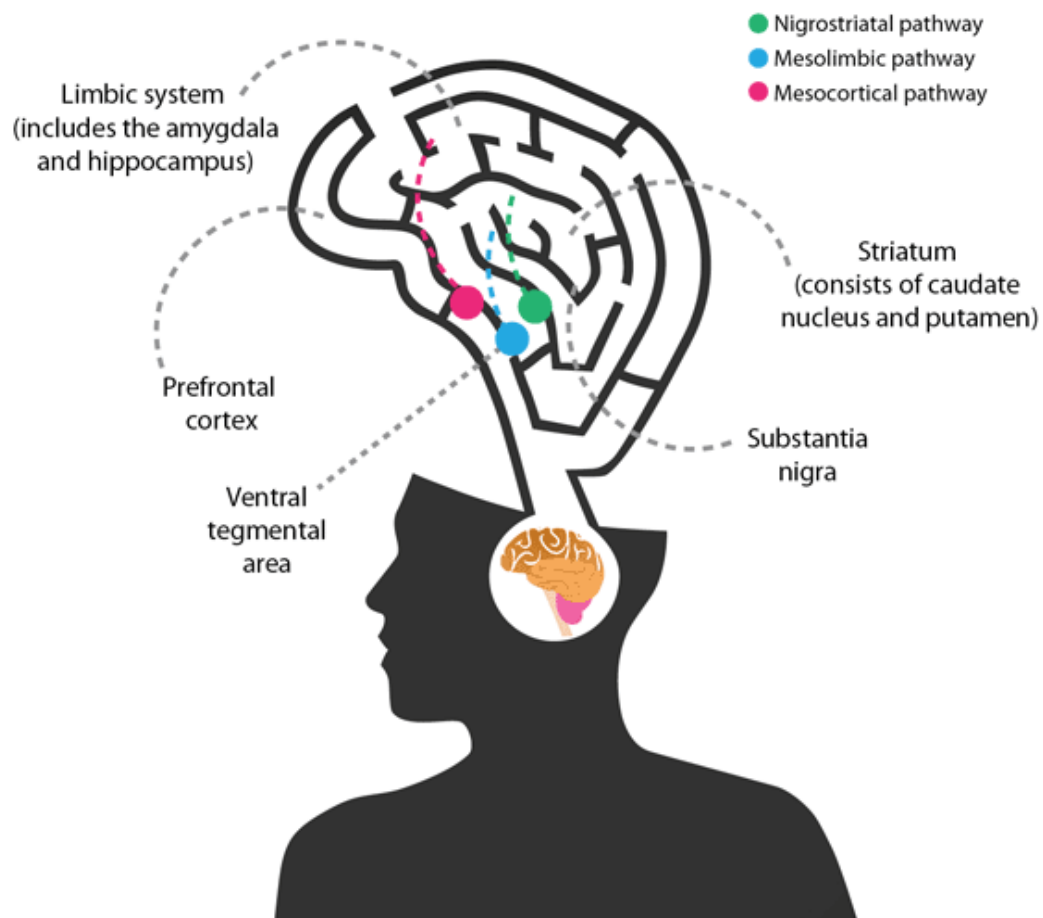


FIGURA 5 – VIAS DA DOPAMINA NA ESQUIZOFRENIA. As 3 vias estão relacionadas à dopamina. A via nigroestriatal consiste em projeções dopaminérgicas da substância negra ao estriado (gânglio basal). A via mesolímbica refere-se a neurônios dopaminérgicos projetados da área tegmental ventral ao sistema límbico, incluindo amígdala e hipocampo. Por fim, a via mesocortical consiste em neurônios dopaminérgicos entre a área tegmental ventral e o córtex pré-frontal. FONTE: BRIDGMAN et al. (2013).

Existe ainda uma correlação entre a potência dos antipsicóticos clínicos e a atividade de bloqueio dos receptores D₂, sendo que a eficácia no tratamento e presença de sintomas extrapiramidais pode ser influenciada pelo grau de ocupação destes receptores, como pode ser observado na FIGURA 6 (KAPUR et al., 2000).

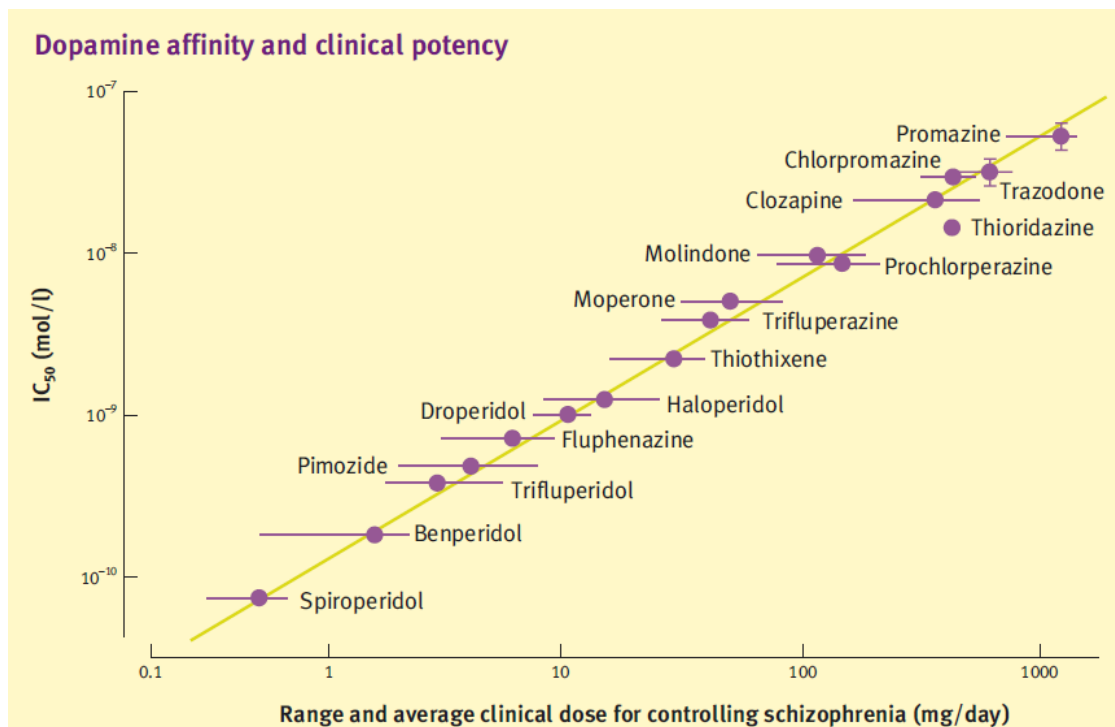


FIGURA 6 – CORRELAÇÃO ENTRE A AFINIDADE PELOS RECEPTORES D2 DA DOPAMINA E A POTÊNCIA CLÍNICA (DOSE DIÁRIA mg/DIA) DE ALGUNS ANTIPSICÓTICOS. A potência clínica se expressa como dose diária utilizada para tratar a esquizofrenia (mg/dia), e a atividade de ligação refere-se a concentração necessária para produzir 50% de inibição da ligação ao haloperidol (IC₅₀ em mol/L). FONTE: HOOD et al. (2007).

Além do receptor D2, o receptor D1 e mais ainda o subtipo D4 também parecem estar envolvidos nos mecanismos da esquizofrenia, sendo que este último tem atraído a atenção de estudiosos por apresentar polimorfismo genético e exibir alta afinidade com alguns fármacos, como a clozapina (ELKIS, 2000; BEAULIEU; GAINETDINOV, 2011).

No entanto, os modelos dopaminérgicos servem para elucidar apenas sintomas positivos da esquizofrenia. Vista isoladamente, esta teoria é falha em explicar algumas questões como, por exemplo, a razão para o início dos sintomas, das alterações estruturais cerebrais e dos prejuízos cognitivos. Não se compreende plenamente o motivo pelo qual os antipsicóticos não são igualmente eficazes sobre os sintomas negativos (NETO et al., 2007; JAVITT, 2010).

Além disso, não há evidências bioquímicas consistentes da síntese ou liberação excessiva da dopamina na esquizofrenia. Outra questão a ser

levantada é a produção de prolactina, que, supostamente, estaria reduzida quando se facilita a transmissão dopaminérgica e, no entanto, apresenta-se normal em pacientes esquizofrênicos (RANG et al., 2007).

3.2.5.1.2 Teoria glutamatérgica/gabaérgica

Além da hipótese dopaminérgica, existe também outra teoria – denominada de hipótese glutamatérgica/gabaérgica – que parece apresentar melhores explicações para os sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia (WALKER et al., 2004). De acordo com esta teoria, ocorre perda de sensibilidade dos neurônios ao neurotransmissor glutamato, em áreas do lobo frontal (córtex) (GUYTON; HALL, 2006).

O glutamato, neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, tem um papel importante na migração neuronal, no desenvolvimento de neurites e na sinaptogênese. Há uma grande diversidade de subtipos de receptores glutamatérgicos, sendo que na esquizofrenia parece haver uma disfunção no subtipo N-metil-D-aspartato, conhecido como receptor NMDA, que culmina em uma redução da sua ativação (GRILLO, 2005; JAVITT, 2010).

Esta diminuição de atividade pode contribuir para o déficit cognitivo, que é responsável, em parte, pelos sintomas negativos da doença (RANG et al., 2007). Corroborando com esta informação foi verificado que antagonistas do receptor NMDA (como a cetamina e fenciclidina) são capazes de induzir sintomas psicóticos, como alucinações e distúrbios do pensamento (NUDMAMUD-THANOI, 2005).

Além disso, esta disfunção no receptor glutamatérgico pode resultar em problemas na regulação gabaérgica, ou seja, perturbações na transmissão do componente ácido gama-aminobutírico (GABA), levando então ao nome da teoria: glutamatérgica/gabaérgica, como demonstrado na FIGURA 7. Estudos post-mortem em esquizofrênicos reportaram uma perda de terminais GABAérgicos em regiões do hipocampo, amígdala, putamen e córtex temporal esquerdo (SIMPSON et al., 1989; REYNOLDS et al., 1990 apud NUDMAMUD-THANOI, 2005).

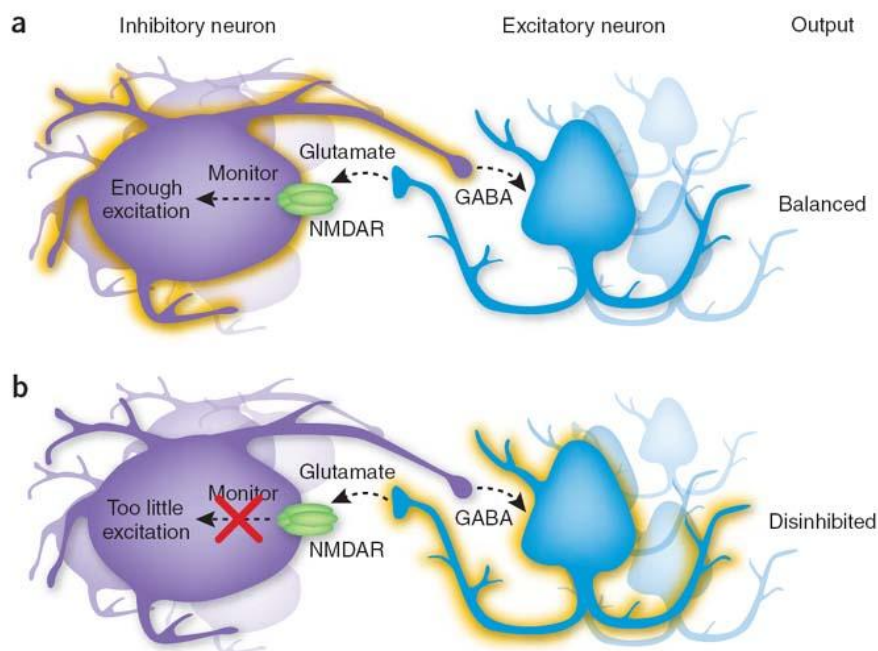


FIGURA 7 – HIPÓTESE GLUTAMATÉRGICA/GABAÉRGICA DA PATOGÊNESE DA ESQUIZOFRENIA. (a) Neurônios inibitórios monitoram os níveis de atividade excitatória via receptores NMDA (NMDAR). Normalmente, os neurônios inibitórios mantêm a liberação suficiente de GABA para balancear inibição e excitação neuronais. (b) Em indivíduos com esquizofrenia, a diminuição da sinalização aos NMDAR rompe com o sistema de monitoramento, levando a menor excitação dos neurônios inibitórios. FONTE: GORDON (2010).

3.2.5.1.3 Teoria serotoninérgica

Além destas duas hipóteses supracitadas, outras observações feitas sobre o uso de LSD (causando sintomas de desrealização, despersonalização e alucinações visuais semelhantes a alguns sintomas da esquizofrenia) corroboram para elaboração da hipótese serotoninérgica. Nesta teoria, foi constatado que um antagonismo dos receptores deste neurotransmissor teria participação no desencadeamento de eventos observados na esquizofrenia (NETO et al., 2007; VYAS et al., 2013).

Ademais, os receptores da serotonina atuam como mediadores dos efeitos de boa parte dos medicamentos antipsicóticos atípicos. O diferencial destes medicamentos é exercer um efeito antipsicótico com menores taxas de

sintomas extrapiramidais, comparado àqueles desencadeados pelos medicamentos antipsicóticos convencionais (típicos) (NUDMAMUD-THANOI, 2005).

Neste contexto, tem sido proposto que as principais atividades farmacológicas dos antipsicóticos atípicos sejam em função de um potente antagonismo dos receptores da setorona do subtipo 2A (5-HT_{2A}) em conjunto com um fraco antagonismo do receptor de dopamina do subtipo D₂ (GRILLO, 2005; MIYAMOTO et al., 2005).

3.2.6 Diagnóstico e Evolução da Esquizofrenia

A presença da esquizofrenia é constatada a partir de perfis de sinais e sintomas no paciente. Ou seja, o diagnóstico se baseia majoritariamente na descrição de experiências auto-relatadas do indivíduo e avaliação do seu comportamento por familiares, amigos e cuidadores, e na avaliação clínica e psiquiátrica por médico psiquiatra, assistente social, psicólogo clínico ou outro profissional de saúde mental. Ainda, exames complementares como eletroencefalograma e imagens cerebrais podem auxiliar a eliminar algumas desordens psíquicas, mas não servem, isoladamente, para diagnosticar a esquizofrenia (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; FALKAI et al., 2006; TANDON et al., 2013).

Deste modo, para realizar o diagnóstico específico de esquizofrenia é necessário excluir causas orgânicas e reconhecer manifestações que compõem a síndrome e evidenciam nítida mudança de personalidade. Ou seja, é essencial detectar alteração psíquica marcante (>70%) com sintomas positivos e negativos característicos da doença como perda progressiva de sociabilidade, com deterioração dos autocuidados; perda de limites do ego com incapacidade de se reconhecer como indivíduo; graves perturbações no pensamento lógico; autismo; alucinações auditivas; ilusões; idéias delirantes persecutórias e de grandeza; e duração destes aspectos por pelo menos 6 meses (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; CHASSANIOL et al., 2013).

Os critérios mais utilizados e padronizados para o diagnóstico da esquizofrenia se baseiam no Manual Diagnóstico e Estatístico da American Psychiatric Association of Mental Disorders (DSM, versão V recentemente lançado) e na Classificação Internacional da Organização Mundial da Saúde de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (ICD-10 ou CID-10). Este último é normalmente empregado em países europeus, enquanto os critérios DSM são utilizados nos Estados Unidos e no resto do mundo e prevalecem como base para estudos de investigação (INTERNATIONAL STATISTICAL CLASSIFICATION OF DISEASES AND RELATED HEALTH PROBLEMS, 1992; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

A evolução desta doença varia de pessoa para pessoa. Dependendo de manifestações complementares, a esquizofrenia pode ser classificada de diferentes formas. De acordo com o DSM-V os subtipos da doença são: (1) paranóide, (2) catatônica, (3) hebefrênica ou desorganizada, (4) indiferenciada e (5) residual (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Já a CID-10 também categoriza a esquizofrenia nos subtipos supracitados e inclui ainda a esquizofrenia simples e outras esquizofrenias (ataque esquizofreniforme, esquizofrenia cenestopática, psicose esquizofreniforme, transtorno esquizofreniforme) (INTERNATIONAL STATISTICAL CLASSIFICATION OF DISEASES AND RELATED HEALTH PROBLEMS, 1992).

A esquizofrenia paranóide é a mais frequente e presente nas crises psicóticas. Este subtipo da doença se caracteriza pelo predomínio de atividade delirante – frequentemente de perseguição – em geral acompanhada de alucinações auditivas e perturbações da percepção, com períodos de remissão intercalados. As perturbações do afeto, da vontade, da linguagem e os sintomas catatônicos, estão ausentes, ou são relativamente discretos. Nestes casos, em geral, os pacientes são muito sensíveis ao tratamento medicamentoso (CHASSANIOL et al., 2013).

Já a esquizofrenia hebefrênica ou desorganizada apresenta início insidioso e precoce e se caracteriza pela presença proeminente de uma perturbação dos afetos. O pensamento é desorganizado e o discurso

incoerente e há uma tendência ao isolamento social, ou seja, durante a evolução da doença, os pacientes demonstram predomínio de sinais negativos e comprometimento dos sinais de afeto e, conseqüentemente, há um maior impacto sobre a adaptação social do indivíduo (INTERNATIONAL STATISTICAL CLASSIFICATION OF DISEASES AND RELATED HEALTH PROBLEMS, 1992; TANDON, 2013).

Com relação à esquizofrenia catatônica, neste subtipo os pacientes apresentam sintomas psicomotores característicos de catatonia. Há atividade motora excessiva, extremo negativismo (manutenção de uma postura rígida ou resistência a qualquer instrução), mutismo, cataplexia (paralisia corporal momentânea), ecolalia (repetição patológica, tipo papagaio e aparentemente sem sentido de uma palavra ou frase que outra pessoa acabou de falar) e ecopraxia (imitação repetitiva dos movimentos de outra pessoa). Necessita cuidadosa observação, pois existem riscos potenciais de desnutrição, exaustão ou ferimentos auto-infligidos (FALKAI et al., 2006; CHASSANIOL et al., 2013).

A esquizofrenia residual se refere ao paciente que apresenta a doença há muitos anos, ou seja, refere-se ao estado crônico da evolução do transtorno, com progressão nítida de um estado precoce para o tardio. Aqui há um predomínio de sintomas negativos, embora não sejam necessariamente irreversíveis, sendo exemplos principais o isolamento social, o comportamento excêntrico, emoções pouco apropriadas e pensamentos ilógicos (INTERNATIONAL STATISTICAL CLASSIFICATION OF DISEASES AND RELATED HEALTH PROBLEMS, 1992).

A esquizofrenia simples é um transtorno caracterizado pela ocorrência insidiosa e progressiva de excentricidade de comportamento, incapacidade de responder às exigências da sociedade, e um declínio global do desempenho. Os padrões negativos característicos da esquizofrenia residual (por exemplo: embotamento do afeto e perda da volição) se desenvolvem sem serem precedidos por quaisquer sintomas psicóticos manifestos (INTERNATIONAL STATISTICAL CLASSIFICATION OF DISEASES AND RELATED HEALTH PROBLEMS, 1992).

Por fim, os pacientes classificados como esquizofrênicos indiferenciados são aqueles que não se encaixam perfeitamente em alguma

das categorias supracitadas. De maneira geral, são afecções psicóticas que preenchem os critérios diagnósticos gerais para a esquizofrenia, mas que não correspondem a nenhum dos subtipos anteriores, ou que exibam padrões de mais de um deles sem uma clara predominância de um conjunto particular de características diagnósticas (CHASSANIOL et al., 2013).

No entanto, até o presente momento, não há estratégias específicas para o tratamento diferenciado dos subtipos da esquizofrenia, com exceção do uso de benzodiazepínicos para a catatonia e de outras classes de medicamentos (como estabilizadores de humor e antiepiléticos) para o tratamento de alguns sintomas da doença (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2010; TANDON et al., 2013).

Assim, é necessário um acompanhamento multidisciplinar em longo prazo deste paciente, com objetivos de prevenir recaídas e suicídio, reabilitar o indivíduo e reduzir o estresse familiar. O sucesso do tratamento depende de diversos fatores, incluindo também a adesão do paciente. Além do tratamento farmacológico – que se dá majoritariamente pelo uso de medicamentos antipsicóticos – devem-se abordar, em conjunto, terapias psicossociais, seja por meio de psicoterapia, terapia ocupacional, orientação familiar ou grupos de autoajuda (SHIRAKAWA, 2000; NICOLINO et al., 2011).

A APA (2010) resume os passos para o manejo clínico da esquizofrenia:

1. Estabelecer e manter a aliança terapêutica;
2. Monitorar, acompanhar e avaliar sintomas de recaída do paciente;
3. Promover educação sobre a esquizofrenia e seu tratamento;
4. Determinar a necessidade de medicação e de intervenções psicossociais, e elaborar um plano de tratamento;
5. Reforçar a adesão ao plano de tratamento;
6. Incentivar a compreensão e a adaptação psicossocial, e buscar uma adaptação social compatível para cada caso;
7. Ajudar a reconhecer precocemente as recaídas, promover as mudanças no tratamento e identificar fatores que precipitam ou perpetuam os surtos;

8. Concentrar esforços para aliviar o estresse familiar e melhorar o funcionamento familiar;
9. Facilitar o acesso do paciente aos diversos serviços e coordenar os recursos destinados à saúde mental.

Todas estas intervenções, em casos de psicose, devem ser acessíveis a todos os pacientes, independentemente da idade e sexo do indivíduo ou da duração e grau da doença (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2014).

A FIGURA 8 representa de maneira sucinta todos os aspectos envolvidos na esquizofrenia os quais devem ser a base para escolha dos tratamentos e intervenções apropriados a cada paciente.



FIGURA 8 – ASPECTOS RELACIONADOS À ESCOLHA DO TRATAMENTO PARA ESQUIZOFRENIA. A definição das intervenções na esquizofrenia está subordinada a diferentes questões. FONTE: O Autor (2015).

3.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento da esquizofrenia tem evoluído ao longo do último século, principalmente no contexto do desenvolvimento de medicamentos antipsicóticos. Também denominados neurolépticos, estes medicamentos são utilizados para tratar a esquizofrenia e desordens relacionadas e atuam sobre os níveis de neurotransmissores cerebrais, sendo assim, eficazes em suprimir os sintomas psicóticos e manter estáveis os pacientes (MIYAMOTO et al., 2005; BARNES et al., 2011).

Alguns destes medicamentos estão disponíveis desde 1950 e são conhecidos como antipsicóticos típicos ou convencionais, sendo exemplos destes: clorpromazina, haloperidol e flufenazina. Na década de 1990, novas drogas foram desenvolvidas – denominadas antipsicóticos atípicos ou de segunda geração – sendo representados inicialmente pela clozapina (RANG et al., 2007; NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, 2012).

Nos primeiros episódios de esquizofrenia recomenda-se prescrever um antipsicótico oral para ser utilizado em baixa dosagem terapêutica. Com o passar do tempo e caso a resposta do paciente não seja a esperada, eleva-se a dose do medicamento. Combinações de mais de um antipsicótico devem ser evitadas, exceto em curtos períodos de alternância entre dois antipsicóticos. A TABELA 1 a seguir demonstra a diretriz da APA para a escolha do medicamento durante a fase aguda da esquizofrenia (VALLIANATOU, 2012).

A escolha do medicamento antipsicótico deve ser feita pelo profissional de saúde em conjunto com o paciente, tendo em vista os prováveis benefícios e possíveis eventos adversos de cada medicamento como: efeitos metabólicos (incluindo ganho de peso e possibilidade de desenvolvimento de diabetes), extrapiramidais (acatisia, discinesia e distonia), cardiovasculares, hormonais (aumento de prolactina no plasma) e outras experiências subjetivas desagradáveis do paciente. Além disso, é necessário acompanhamento terapêutico regular, com monitoramento dos sintomas, verificação da adesão ao tratamento por parte do paciente e educação de familiares e cuidadores. Importante também é avaliar se o paciente faz uso de outros medicamentos (prescritos ou não), bem como uso abusivo de outras substâncias como álcool,

tabaco ou drogas ilícitas, as quais podem prejudicar o tratamento (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2010; NICOLINO et al., 2011; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2014).

TABELA 1 – ESCOLHA DE MEDICAMENTOS NA FASE AGUDA DA ESQUIZOFRENIA

CONSIDERAÇÃO DOS TIPOS DE MEDICAMENTOS PARA O PERFIL DO PACIENTE				
PERFIL DO PACIENTE	GRUPO 1: Medicamentos de Primeira Geração	GRUPO 2: Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidona ou Aripiprazol	GRUPO 3: Clozapina	GRUPO 4: Antipsicóticos injetáveis de longa ação
Primeiro episódio		Sim		
Comportamento suicida persistente			Sim	
Comportamento hostil ou agressivo persistente			Sim	
Discinesia tardia		Sim	Sim	
Histórico de sintomas extrapiramidais		Sim, exceto doses elevadas de risperidona		
Histórico de tendência à elevação de prolactina		Sim, exceto risperidona		
Histórico de tendência a ganho de peso, hiperglicemia, hiperlipidemia		Ziprasidona ou aripiprazol		
Não aderência persistente ao tratamento farmacológico				Sim

FONTE: adaptado de APA (2010)

Além disso, pode ser necessária realizar a troca ou descontinuar o uso do medicamento antipsicótico. Este processo é comum devido, principalmente, à falta de eficácia terapêutica, aos efeitos adversos do medicamento, à falta de adesão e tolerabilidade por parte do paciente e os custos do tratamento, entre outros. No entanto, antes que a mudança terapêutica seja realizada, devem-se ponderar riscos e benefícios para o paciente (SHIRAKAWA, 2000; NIELSEN; NIELSEN, 2009; BARNES et al., 2011).

Ou seja, a base para um tratamento farmacológico de sucesso está fundamentada na compreensão do mecanismo de ação e efeitos desejáveis do medicamento e redução dos eventos adversos, aliada a boa relação médico/paciente/familiares, monitoramento do tratamento e promoção de

intervenções psicoterapêuticas e medicamentosas acessíveis. A FIGURA 9 a seguir ilustra de maneira sucinta um algoritmo para o tratamento da esquizofrenia de acordo com o International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP) (ELKIS; MELTZER, 2007; NIELSEN; NIELSEN, 2009).

No Brasil, os medicamentos voltados à saúde mental são medicamentos sujeitos a controle especial ou psicotrópicos e sua prescrição e dispensação são regulamentadas pela Portaria nº 344/98. A dispensação dos medicamentos só pode ser feita mediante a retenção da prescrição médica (BRASIL, 1998). Através do Sistema Único de Saúde (Ministério da Saúde e Secretarias Estaduais e Municipais) e meio dos serviços de assistência básica, são fornecidos apenas dois medicamentos antipsicóticos de primeira geração (haloperidol, clorpromazina), os quais constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (BRASIL, 2013a).

Somente para os pacientes com esquizofrenia refratária e que pertençam ao Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional, podem ser fornecidos antipsicóticos de segunda geração (atípicos). Os pacientes com esquizofrenia refratária são aqueles que não melhoram ou não toleram os efeitos adversos dos neurolépticos típicos. Os antipsicóticos atípicos incluídos nesta lista do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica são risperidona, olanzapina, clozapina, ziprasidona e quetiapina (BRASIL, 2009; LINDNER et al., 2009; CARIAS et al., 2011, BRASIL, 2013a).

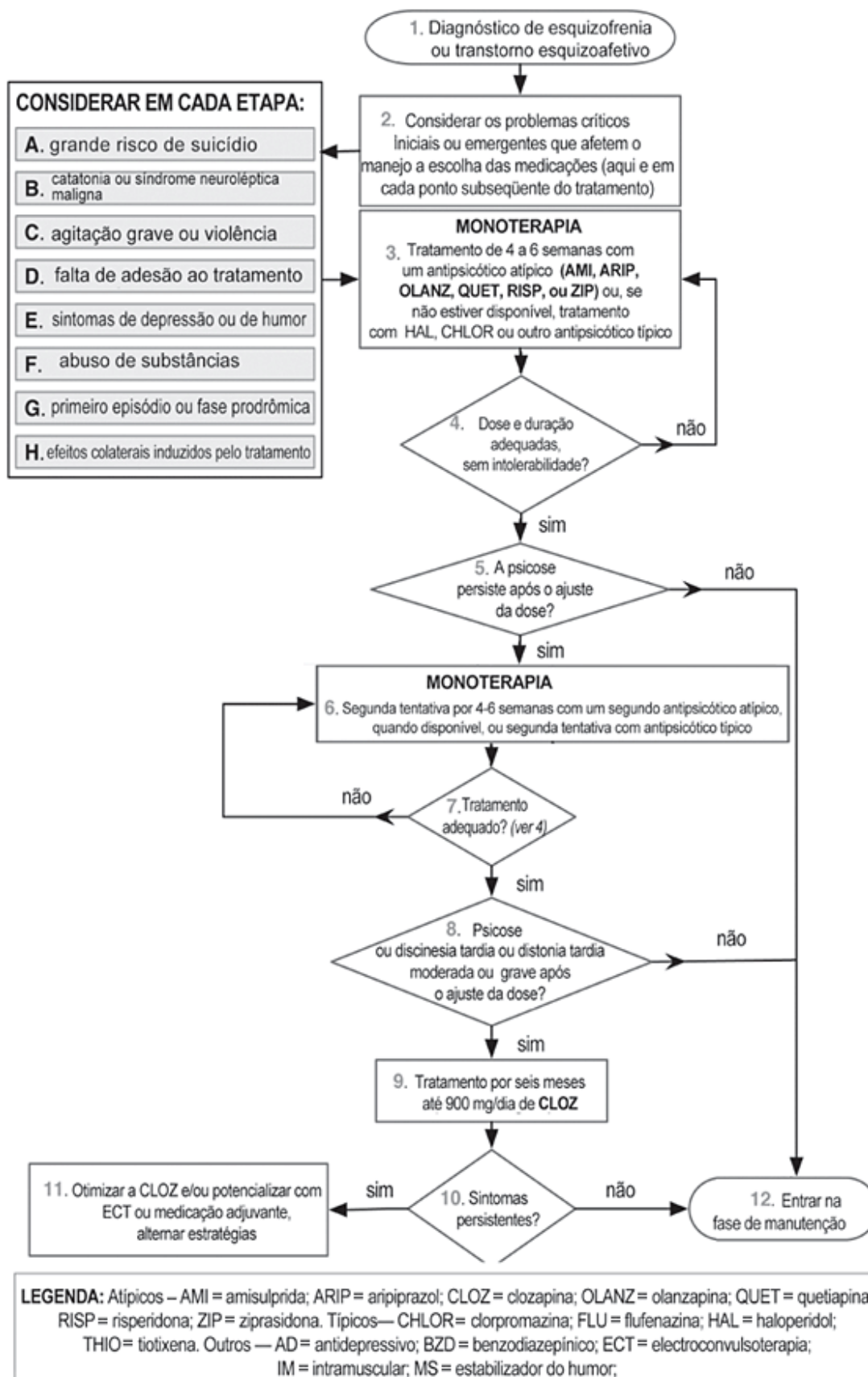


FIGURA 9 – ALGORITMO DE ESQUIZOFRENIA. International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP). FONTE: ELKIS; MELZER (2007).

3.3.1 Antipsicóticos

Existem basicamente duas classes de antipsicóticos: típicos ou convencionais (primeira geração) e os atípicos ou de segunda geração. O uso psiquiátrico destes medicamentos ocorre sumariamente em casos de psicoses, como a esquizofrenia aguda ou crônica (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2010).

Mas estes medicamentos são prescritos também para uso “*off label*” (ou seja, diferente daquele aprovado pelo órgão responsável) para tratar uma série de doenças e condições. Por exemplo, esses medicamentos podem ser prescritos para pacientes com depressão psicótica (aliada à administração de antidepressivos), mania (uso concomitante de lítio ou ácido valpróico), autismo (para controle de comportamento agressivo), Síndrome de Gilles de La Tourette`s (para tratar espasmos e tiques), agitação severa em casos de retardo mental e em alguns pacientes com Doença de Alzheimer (OLIVEIRA, 2000; SHIRAKAWA, 2000; BARNES et al., 2011).

No contexto histórico da descoberta dos antipsicóticos tem-se a introdução da clorpromazina em 1952, que mudou a visão do tratamento das psicoses, a qual era baseada na retirada do paciente da sociedade e sua internação aliada a eletroconvulsoterapia. A partir deste momento, iniciou-se o desenvolvimento de diversas drogas que apresentam como mecanismo comum o antagonismo completo a receptores dopaminérgicos do cérebro. Exemplos destes medicamentos incluem o grupo de fenotiazídicos e derivados (clorpromazina, tioridazina, flufenazina, perfenazina) e butirofenonas (haloperidol) (FUCHS et al., 2006; HOOD et al., 2007).

Já em 1990, uma classe promissora de antipsicóticos denominados atípicos (representada por medicamentos como risperidona, olanzapina, clozapina, ziprasidona, quetiapina) entrou no mercado com o propósito de elevar a eficácia terapêutica em relação aos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia, e reduzir os efeitos adversos neurológicos e metabólicos evidentes com o uso dos antipsicóticos de primeira geração (MIYAMOTO et al., 2005; VALLIANATOU, 2012).

Assim, houve um maciço aumento no número de medicamentos antipsicóticos no mercado, disponíveis em diferentes formas farmacêuticas (comprimidos/cápsulas, injeções, formas líquidas, inalatórias). Sabe-se que atualmente existem mais de 30 antipsicóticos comercializados em todo o mundo (FUCHS et al., 2006; PARKER, 2013). A TABELA 2 apresenta exemplos dos medicamentos antipsicóticos de primeira e segunda gerações, bem como seus efeitos principais sobre os receptores fisiológicos e eventos adversos relacionados. Já a TABELA 3 a seguir contém os dados em termos de dose recomendada e tempo de meia vida dos fármacos antipsicóticos mais comumente utilizados de acordo com APA.

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DE ALGUNS ANTIPSICÓTICOS

Fármaco	Afinidade aos receptores						Efeitos adversos principais					Outros efeitos
	D ₁	D ₂	5HT ₂	H ₁	α _{adr}	mACh	EEP	Sedação	Hipotensão	ECG/QT	Hiperprolac	
Primeira Geração												
Clorpromazina	++	+++	++	++	+++	++	++	++	++	++	+++	Hipotermia, icterícia obstrutiva, efeitos anticolinérgicos
Tioridazina	+	++	++	+	+++	++	++	++	++	+	++	Hipotermia, efeitos anticolinérgicos
Haloperidol	+	+++	+	-	++	+/-	+++	+	++	+	+++	Hipotermia, efeitos anticolinérgicos, ganho de peso
Flupentixol	++	+++	++	++	++	-	++	+	+	++	++	Agitação
Flufenazina	+	+++	+	++	++	++	+++	+	+	+	+++	Ganho de peso, efeitos anticolinérgicos
Loxapina	++	+	++	+	++	++	++	+	+	+	++	Efeitos anticolinérgicos
Segunda Geração												
Clozapina	++	++	+++	++	++	++	-	++	+	+	-	Risco agranulocitose, convulsões, salivação, ganho de peso, efeitos anticolinérgicos
Olanzapina	+	++	++	++	++	++	-	++	++	+	+	Ganho de peso, efeitos anticolinérgicos
Risperidona	-	++	+++	++	++	++	+	+	+	+	-	Ganho de peso, EEP somente em altas doses
Sulpirida	-	+++	-	-	-	-	+	+	-	+	++	Efeitos anticolinérgicos, ganho de peso
Quetiapina	-	+	+	-	+++	+	+	++	+	++	-	Taquicardia, agitação, boca seca, ganho de peso
Aripiprazol	-	AP	++	+	+	-	-	+	-	-	-	Ganho de peso
Amisulprida	-	+++	+/-	-	-	-	+	-	-	-	+	Ganho de peso
Ziprasidona	+	+++	+++	-	+	-	-	+	+	+	-	Ganho de peso
Zotepina	++	++	+	+	+	+	-	+	-	-	-	Ganho de peso, arritmias cardíacas

NOTA: D1, D2: receptores do tipos 1 e 2 da dopamina; 5-HT₂: receptor do tipo 2 da serotonina; H₁: receptor do tipo 1 da histamina; α_{adr}: receptor alfa adrenérgico; mACh: receptor muscarínico da acetilcolina; EEP: efeitos extrapiramidais; ECG/QT: alteração do eletrocardiograma (ECG) com aumento do intervalo QT; Hiperprolac: Hiperprolactinemia (aumento da produção de prolactina); AP: agonista parcial; Sinais (+) ou (-) de acordo com a intensidade do efeito.

FONTE: O Autor (2015). Adaptado de HORACEK et al. (2006), RANG et al. (2007), PARKER (2013).

TABELA 3 – INFORMAÇÕES DOS MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS MAIS COMUNS

ANTIPSICÓTICOS	DOSE RECOMENDADA (mg/dia)	TEMPO DE MEIA-VIDA (horas)*
Primeira Geração		
Clorpromazina	300-1000	6
Haloperidol	5-20	21
Segunda Geração		
Clozapina	150-600	12
Aripiprazol	10-30	75
Olanzapina	10-30	33
Quetiapina	300-800	6
Risperidona	2-8	24
Ziprasidona	120-200	7

FONTE: adaptado de APA (2010)

3.3.1.1 Antipsicóticos Típicos

Como referida na hipótese dopaminérgica, todos antipsicóticos de primeira geração têm como mecanismo de ação básico o bloqueio de receptores cerebrais da dopamina. No entanto, o bloqueio direta ou indiretamente de receptores D2 na via nigroestriatal causa eventos adversos, resultando em desvantagem no uso destes medicamentos. Dentre estes eventos, destacam-se dois distúrbios motores principais: distonias agudas e discinesias tardias, coletivamente denominados efeitos colaterais extrapiradimais e efeitos endócrinos (GUYTON; HALL, 2006; RANG et al., 2007).

As distonias agudas são movimentos involuntários (agitação, espasmos musculares, protrusão da língua, olhar fixo para cima, torcicolo, espasmos involuntários dos músculos do pescoço) geralmente acompanhados de sintomas parkinsonianos como tremor, rigidez, bradicinesia (lentidão dos movimentos) os quais aparecem gradualmente. Estes sinais e sintomas são reversíveis, podendo ser tratados com administração de medicamentos

antimuscarínicos. No entanto, o uso de antimuscarínicos também está associado a efeitos adversos e pode ainda mascarar ou agravar a discinesia tardia (POZNIĆ JEŠIĆ et al., 2012; PARKER, 2013).

A discinesia tardia (movimentos involuntários rítmicos, de língua, rosto, mandíbula, tronco e extremidades) desenvolve-se após alguns meses ou anos de tratamento com o antipsicótico em 20-40% dos pacientes. Sua gravidade reside no fato de que é incapacitante e costuma ser irreversível, sendo ainda mais prejudicial quando a medicação é suspensa (resistente ao tratamento). A incidência depende do fármaco, dose e idade do paciente, sendo mais comum em indivíduos acima de 50 anos (POZNIĆ JEŠIĆ et al., 2012; PARKER, 2013).

A administração crônica de antipsicóticos pode levar ainda a efeitos endócrinos como a elevação da secreção de prolactina devido, também, ao bloqueio de receptores de dopamina os quais atuam, fisiologicamente, inibindo esta secreção. Assim, este bloqueio pode ser responsável por edemas de mama, dor e lactação em homens e mulheres (HALBREICH et al., 2003).

Outros efeitos adversos muito comuns (relacionados também ao bloqueio de receptores como adrenérgicos e histaminérgicos) incluem sedação, reações urticarianas, hipotensão e ganho de peso, efeitos hematológicos como agrunulocitose e neutropenia e aumento do intervalo QT (O intervalo QT no eletrocardiograma corresponde ao tempo que decorre desde o princípio da despolarização ventricular até o fim da sua repolarização). Além disso, o paciente pode ainda desenvolver uma síndrome maligna dos antipsicóticos, que é uma reação idiossincrática rara, mas potencialmente perigosa. Nela ocorre rigidez muscular com elevação rápida da temperatura corporal e confusão mental do paciente, podendo levar a morte por insuficiência renal ou cardiovascular em 10-20% dos casos (ABREU et al., 2000; RANG et al., 2007).

3.3.1.2 Antipsicóticos Atípicos

O aspecto comum a estes antipsicóticos atípicos é a capacidade de promover a sua ação antipsicótica em doses que não produzam, de modo significativo, sintomas extrapiramidais (NIELSEN; NIELSEN, 2009). Outras

características que estreitam a definição de atipicidade incluem: ausência ou reduzido efeito de hiperprolactinemia; maior eficácia nos sintomas positivos, negativos e de desorganização (OLIVEIRA, 2000).

Como visto anteriormente, a ocupação de receptores de dopamina D2 parece ser crucial para equilibrar eficácia e eventos adversos dos antipsicóticos. Este antagonismo é o mecanismo de ação presente, também, nos antipsicóticos atípicos, porém de uma maneira mais seletiva. Por exemplo, o antagonismo transitório do receptor D2 (observados no uso de fármacos como quetiapina e clozapina, ambos de segunda geração) é suficiente para obtenção do efeito farmacológico adequado, enquanto que o antagonismo permanente deste mesmo receptor (causado, por exemplo, por antipsicóticos convencionais) eleva o risco de efeitos adversos, tais como sintomas extrapiramidais (HORACEK et al., 2006; MILLER, 2009).

Além das vias da dopamina, a modulação serotoninérgica parece estar associada com um aumento do benefício dos efeitos destes medicamentos. Efeitos sobre sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia podem ser modulados pelo antagonismo de receptores 5-HT_{2A} (como ocorre com uso da olanzapina e risperidona, por exemplo) (HORACEK et al., 2006). Ademais, tem-se observado que os antipsicóticos atípicos são capazes de induzir a plasticidade neuronal e remodelação sináptica, o que influencia e normaliza a disfunção glutamatérgica e anormalidades estruturais presentes na esquizofrenia (HORACEK et al., 2006; MILLER, 2009).

No entanto, estes fármacos não são isentos de reações adversas. Alguns efeitos relacionados ao antagonismo de receptores da serotonina compreendem: hipotermia, ganho de peso (relacionado também ao bloqueio de receptores beta adrenérgicos, histaminérgicos H₁ e dopaminérgicos D₂), hiperglicemia e risco para desenvolvimento de diabetes, hipotensão, aumento do intervalo QT, leucopenia relacionada à clozapina e síndrome neuroléptica maligna (ABREU, 2000; ÜÇÖK; GAEBEL, 2008).

3.3.2 Novos Medicamentos

Nos últimos anos, novos antipsicóticos foram aprovados por órgãos reguladores para o tratamento da esquizofrenia em diferentes países. A FIGURA 10 a seguir ilustra esta marcha da pesquisa e desenvolvimento de fármacos indicados como terapia para psicoses. De acordo com a Pharmaceutical Research and Manufactures of America (PhRMA), em torno de 199 novos medicamentos para o tratamento de distúrbios da saúde mental estão em desenvolvimento. Esta lista de fármacos – os quais se encontram em fase de ensaio clínico ou sob a revisão do FDA – inclui 29 medicamentos para depressão, 15 para déficits de atenção e hiperatividade, 15 para distúrbios de ansiedade e 36 para o manejo da esquizofrenia (FIGURA 11). Destes 36 fármacos, aproximadamente 75% se encontram nas primeiras fases de desenvolvimento (15 em fase I e 12 em fase II), sendo que nove substâncias já se encontram na fase III. Alguns destes medicamentos já são fármacos conhecidos, mas apresentados em novas formas farmacêuticas que possibilitem fácil administração e reduzam os efeitos adversos, como é o caso do aripiprazol, risperidona e olanzapina (PhRMA, 2014).

Neste contexto, os mais recentes medicamentos (asenapina, iloperidona e lurasidona) foram aprovados pelo FDA entre 2009 e 2010 enquanto que medicamentos como perospirona e blonanserin são utilizados no Japão e em parte da Ásia (aprovados pelo PMDA) para o tratamento da esquizofrenia. Além destes, o medicamento sertindol foi reintroduzido no mercado europeu nos últimos anos (após suspensão da sua produção em 1998 devido a riscos potenciais de saúde) e a loxapina (conhecida há mais de 25 anos) está sendo comercializada em nova forma farmacêutica (mecanismo inalável) (JARSKOG et al., 2007; WANG et al., 2013; SADDICHHA; CHATURVEDI, 2014).

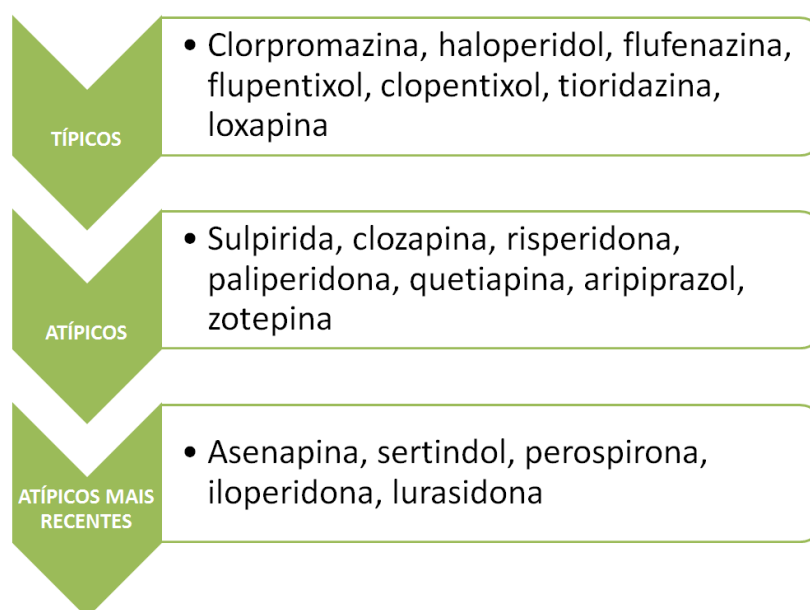


FIGURA 10 – EXEMPLOS DE MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS DE ACORDO COM SUA CLASSIFICAÇÃO. A classificação dos antipsicóticos em típicos e atípicos refere-se a seu mecanismo de ação e efeitos farmacológicos. FONTE: adaptado de PARKER (2013)

Ademais, com novos estudos, surgem também novas indicações terapêuticas e destaca-se o uso off-label de medicamentos, como por exemplo o nitroprussiato de sódio, comumente utilizado para hipertensão, mas que mostra-se capaz de melhorar sintomas da esquizofrenia (OLIVEIRA, 2000; BARNES et al., 2011; HALLAK et al., 2013).

Os avanços na pesquisa almejam a busca de medicamentos e formulações capazes de tratar a esquizofrenia de maneira eficaz e segura, com cada vez menos eventos adversos e com maior tolerabilidade, acesso e facilidade de administração por parte do paciente (WANG et al., 2013; PARKER, 2013 SADDICHHA; CHATURVEDI, 2014). Nos tópicos a seguir estão listados os novos fármacos abordados neste projeto os quais foram eleitos para estudo com base em recentes aprovações por órgãos reguladores (FDA, EMA, ANVISA ou PMDA) ou uso potencial para tratamento da esquizofrenia com base na literatura científica.

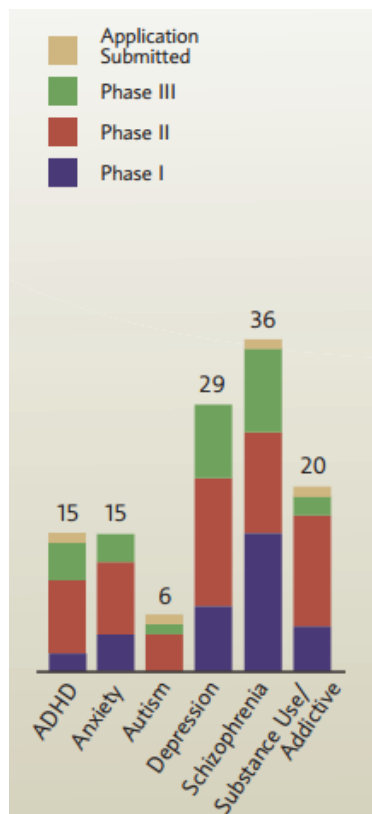


FIGURA 11 – MEDICAMENTOS EM DESENVOLVIMENTO PARA SAÚDE MENTAL. Quantidade de fármacos e em que fases de desenvolvimento se encontram. Alguns medicamentos estão listados em mais de uma categoria. FONTE: adaptado de PHRMA (2014).

3.3.2.1 Asenapina

Asenapina é um antipsicótico de segunda geração que recebeu aprovação pelo FDA em agosto de 2009 e está disponível no Brasil desde 2011, sendo indicado para tratamento de esquizofrenia em adultos e para o manejo de episódios de mania ou mistos associados ao transtorno bipolar do tipo I, também em adultos. Em termos farmacológicos, propõe-se que os efeitos terapêuticos da asenapina sejam mediados pela combinação da atividade antagonista sobre os receptores serotoninérgicos (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇), noradrenérgicos (α _{2A}, α _{2B}, α _{2C}) e dopaminérgicos (D₂, D₃ e D₄) (FRÅNBERG et al., 2008; BRASIL, 2011).

Estudos clínicos e pré-clínicos reforçam essas indicações e sugerem que asenapina apresenta potencial terapêutico para o tratamento de psicoses e tem potencial limitado para indução de sintomas extrapiramidais e ganho de

peso. Além disso, este fármaco parece não afetar os metabolismos lipídico e de açúcares (YOUNG, 2010).

Este medicamento foi inicialmente desenvolvido na Europa e no Japão como formulações oral e intravenosa. No entanto, em função da baixa biodisponibilidade e do elevado metabolismo de primeira passagem ao qual este fármaco está suscetível, a forma farmacêutica de comprimidos sublinguais foi desenvolvida. Assim, a administração sublingual de asenapina resulta em uma rápida absorção, que atinge o pico plasmático em 0,5-1,5 horas, apresentando biodisponibilidade moderada (35%). A dose recomendada de asenapina para o tratamento da esquizofrenia é de 5-10 mg duas vezes ao dia. Alimentos e bebidas devem ser evitados durante 10 minutos após a administração do medicamento (CITROME, 2009; YOUNG, 2010).

3.3.2.2 Blonanserin

O fármaco blonanserin ainda não foi aprovado para uso pelo FDA. No entanto, é indicado para o tratamento da esquizofrenia no Japão (aprovado pelo PMDA em 2008) e está disponível na Ásia em comprimidos e na forma de pó/granulado. Sua dose inicial recomendada é de 4 mg duas vezes ao dia, (sendo a dose máxima de 24 mg/dia) administrados após as refeições. Blonanserin é considerado um antipsicótico recente, de segunda geração, cujo mecanismo se baseia no bloqueio de receptores D2, D3 e 5HT2A. A biodisponibilidade do fármaco é de 84% e o uso deste medicamento em pacientes com problemas renais ou hepáticos ainda está em estudo (WANG et al., 2013).

Blonanserin parece ser bem tolerado pelos pacientes, apresentando boa eficácia e segurança (similar à fármacos como haloperidol e risperidona) com ação sobre os sintomas da esquizofrenia e apresentando eventos adversos reduzidos (GOHSH et al., 2012; TENJIN et al., 2013).

3.3.2.3 Iloperidona

Iloperidona é um antipsicótico atípico cujo mecanismo de ação primário é o antagonismo de receptores D2 e principalmente de 5HT2A. Este fármaco apresenta estrutura química similar à risperidona e também tem afinidade pelos receptores D3, D4 e 5HT6 e 5HT7. Iloperidona foi aprovada pelo FDA em 2009 para o tratamento agudo da esquizofrenia, estando disponível em comprimidos de 1, 2, 4, 6, 8, 10 e 12 mg e podendo ser administrado com ou em alimentos (WANG et al., 2013; BOYDA et al., 2013).

Como vantagens do uso deste fármaco encontram-se a boa eficácia e a maior segurança relacionada a menos eventos adversos, principalmente relacionados a efeitos extrapiramidais, sedação e ganho de peso. Sua biodisponibilidade, após administração oral é de 96%, sendo o pico plasmático 2-4 horas após a administração (CACCIA et al., 2010; WEIDEN, 2012; RADO; JANICK, 2014).

3.3.2.4 Loxapina Inalável

O fármaco loxapina, introduzido há mais de 25 anos no mercado em diversos países incluindo Estados Unidos, Europa e Canadá, apresenta perfil de eficácia e segurança bem estabelecidos para o tratamento da esquizofrenia, principalmente do sintoma de agitação. Seu efeito antipsicótico é similar aquele de outros antipsicóticos como haloperidol, sendo atribuído a ações sobre o receptor D2 da dopamina. Além disso, a loxapina apresenta alguns efeitos clínicos semelhantes à clozapina e à olanzapina, provavelmente devido ao antagonismo serotoninérgico. Ou seja, a loxapina é um antipsicótico de primeira geração, mas que compartilha alguns efeitos com os medicamentos atípicos (CITROME et al., 2011; ALLEN et al., 2011).

Além da formulação oral de loxapina, formulações intramusculares já foram elaboradas e aprovadas para o tratamento da agitação em pacientes esquizofrênicos. No entanto, recentemente foi desenvolvido um dispositivo para inalação – usando sistema *Staccato* – capaz de gerar termicamente e em

forma de aerossol partículas de loxapina. Este mecanismo tem por objetivo facilitar o tratamento dos pacientes através de uma ação mais rápida e não invasiva. Como outra vantagem, a loxapina inalável apresenta perfil farmacocinético similar aquele da administração intravenosa, levando ao pico plasmático minutos após o uso (ALLEN et al., 2011; GROSS et al., 2014).

Neste contexto, o medicamento com nome comercial Adasuve® (loxapina inalável) foi desenvolvido e aprovado para uso pelo FDA em 2012 (estando disponível no mercado em 2014) para administração em dose única com indicação para tratamento de sintomas de agitação em pacientes esquizofrênicos ou com bipolaridade. Em 2013, este produto foi também aprovado pela Associação Médica Européia para uso em duas doses (CITROME et al., 2012; GROSS et al., 2014).

3.3.2.5 Lurasidona

Lurasidona é um fármaco da classe benzisotiazol que foi aprovado pelo FDA em 2010 para tratamento agudo da esquizofrenia. Este medicamento está disponível nas formulações de 20, 40, 80 e 120 mg, sendo a dose inicial de 40mg ao dia, administrados após as refeições. No entanto, baixas doses devem ser utilizadas em pacientes com insuficiência renal ou hepática (WANG et al., 2013).

Como a maioria dos antipsicóticos de segunda geração, a lurasidona também apresenta efeitos sobre os receptores da dopamina e da serotonina, sobretudo sobre os subtipos D2, 5HT2A e 5HT7. Notavelmente, este fármaco não apresenta ação substancial sobre os receptores H1 de histamina e M1 muscarínico, o que pode explicar em parte seus efeitos reduzidos de sedação e sonolência (WOO et al., 2013).

Após administração oral, este fármaco é rapidamente absorvido e seu pico de concentração plasmática é em torno de 1-3 horas. Ensaios clínicos convergem para a conclusão de que este medicamento apresenta boa eficácia e segurança, apresentando mínimos efeitos extrapiramidais, cardiovasculares e complicações metabólicas (YASUI-FURUKORI, 2012).

3.3.2.6 Nitroprussiato de Sódio

Os méritos terapêuticos do nitroprussiato de sódio foram inicialmente descritos em 1800, sendo que seu uso clínico está estabelecido desde 1929 para o tratamento de hipertensão severa. Usualmente este medicamento é comercializado para administração intravenosa (COYLE, 2013; HALLAK et al., 2013). No entanto, surgem novas indicações para o uso deste medicamento (cujos nomes comerciais são Nipride®, Nitropress®), uma vez que a infusão de nitroprussiato de sódio parece capaz de reduzir os sintomas de pacientes esquizofrênicos. Estudos sugerem que os doadores de óxido nítrico (como o nitroprussiato de sódio) podem melhorar o déficit cognitivo. Esses achados corroboram com a teoria do neurodesenvolvimento, sugerindo que uma diminuição na produção de óxido nítrico nas áreas corticais pode contribuir para alteração do desenvolvimento neuronal, disfunção dos circuitos neuronais, hipofrontalidade e funcionamento cognitivo prejudicado (MACKAY et al., 2010; BAKER; DURSUN, 2010; CHAVES et al., 2009).

3.3.2.7 Perospirona

Perospirona é um antagonista de receptores D2 (o que auxilia na redução dos sintomas positivos de psicoses) e antagonista serotoninérgico 2A o que causa aumento da liberação de dopamina em certas regiões cerebrais, reduzindo efeitos adversos motores e possivelmente melhora sintomas cognitivos e afetivos. Além disso, este medicamento apresenta interação com receptores 5HT1A, o que pode contribuir para sua eficácia (OKUGAWA et al., 2009; TAKEKITA et al., 2013).

Perospirona foi aprovada para comercialização em 2001 no Japão pelo órgão PMDA e é indicada no tratamento da esquizofrenia e em casos agudos de mania-bipolar. Com a administração de perospirona, os sintomas da esquizofrenia podem melhorar em uma semana, mas o tempo necessário para estabilização completa da doença, em termos cognitivos e afetivos, é maior: em geral se recomenda um tratamento de 4-6 semanas, sendo que muitos

pacientes precisam de 16-20 semanas para demonstrar uma boa resposta. Os efeitos adversos relatados são inferiores a de outros medicamentos (como haloperidol e risperidona) (OKUGAWA et al., 2009; TAKEKITA et al., 2013).

3.3.2.8 Pimavanserin

Pimavanserin é um novo fármaco que se encontra em Fase III de desenvolvimento e estudo e cujos efeitos reportados têm sido associados ao tratamento de diferentes doenças do sistema nervoso, incluindo psicoses nas Doenças de Parkinson e Alzheimer e na esquizofrenia. As dosagens recomendadas variam de 10, 20, 40 a 60 mg (ACADIA PHARMACEUTICALS, 2012, MELTZER et al., 2012).

Pimavanserin (elaborado para uso oral uma vez ao dia) atua bloqueando seletivamente os receptores 5HT_{2A} e já completou os estudos de fase II como coterapia para a esquizofrenia. Nestes casos, este fármaco poderia ser utilizado em conjunto com baixas doses de outros antipsicóticos atípicos (como a risperidona), para obtenção de melhor balanço de eficácia e segurança. Além desta abordagem, pimavanserin pode ser utilizado, isoladamente, como terapia de manutenção da esquizofrenia, apresentando melhor perfil do que outros medicamentos antipsicóticos (ACADIA PHARMACEUTICALS, 2012, MELTZER; ROTH, 2013).

3.3.2.9 Sertindol

Sertindol é um antipsicótico de segunda geração com alta afinidade principalmente por receptores da dopamina, especialmente do tipo D₂, e receptores serotoninérgicos. Este medicamento parece apresentar eficácia, tanto no controle de sintomas negativos como positivos da esquizofrenia, similar ao haloperidol e risperidona, além de estar associado à melhora da cognição. Como vantagem do uso do sertindol está a menor ocorrência de eventos

adversos como sintomas extrapiramidais e parkinsonismo (BARRY et al., 2012).

O fármaco sertindol foi introduzido pela primeira vez em 1996 no Reino Unido e em sequência em outros países da Europa. No entanto, em 1998 este medicamento foi suspenso em toda União Européia devido a relatos de eventos adversos sérios e fatais, os quais foram atribuídos, possivelmente, ao efeito de prolongamento do intervalo QT. No entanto, até o momento, resultados de ensaios clínicos e epidemiológicos falharam em correlacionar e confirmar o excesso de mortalidade com uso de sertindol. Paradoxalmente, este fármaco parece apresentar propriedades antiarrítmicas. Baseado nestas evidências, o medicamento foi reintroduzido em 2006 na Europa e em outros países, sob restrições de uso em pacientes com problemas cardiovasculares e com recomendação da realização de ECG de rotina para acompanhamento terapêutico (MUSCATELLO et al., 2010; JURUENA et al., 2011).

Sertindol é absorvido pelo trato gastrointestinal e alcança pico de concentração plasmática após 10 horas. A biodisponibilidade é de 75% e a absorção do fármaco é afetada significativamente pelo consumo de alimentos ou antiácidos. A dose recomendada deste medicamento é de 12-20 mg, administrados oralmente uma vez ao dia. Em função da presença do efeito sobre o intervalo QT, sertindol é contraindicado em combinação com outros medicamentos como anti-histamínicos (terfenadina ou astemizol), alguns antiarrítmicos (amiodarona e quinidina), antibióticos (quinolonas) e antidepressivos (MUSCATELLO et al., 2010; JURUENA et al., 2011; BARRY et al., 2012).

3.4 CONSUMO DE ANTIPSICÓTICOS

Dados de um recente boletim divulgado pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) mostram que grande parte (44%) dos 143 tipos de medicamento controlados à venda no Brasil servem para tratar transtornos mentais e comportamentais. Os antipsicóticos respondem por 16,1% do total de medicamentos controlados utilizados no país (ANVISA, 2011).

Estatística apresentada pelos Estados Unidos demonstra que entre os anos de 2011-2012 dentre os antipsicóticos mais prescritos e dispensados no país liderava a risperidona, seguida da quetiapina e aripiprazol. Dentre outros fármacos de grande consumo pela população encontram-se olanzapina, haloperidol, ziprasidona e clozapina, como mostram as FIGURA 12 e 13 a seguir (STATISTA, 2014).

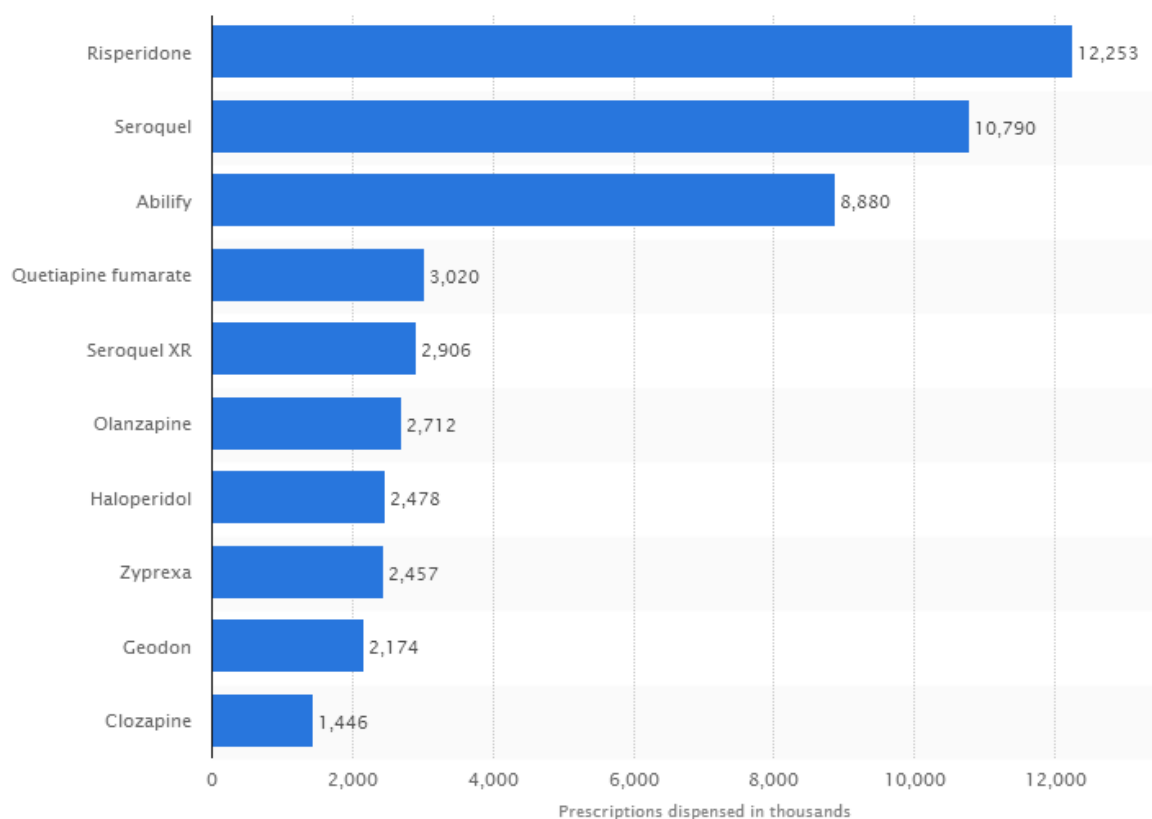


FIGURA 12 - MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS MAIS DISPENSADOS NOS ESTADOS UNIDOS ENTRE OS ANOS DE 2011-2012. NOTA: Risperidone (Risperidona); Seroquel (Quetiapina); Abilify (Aripiprazol); Quetiapine fumarate (fumarato de quetiapina); Seroquel XR (Quetiapina XR); Olanzapine (Olanzapina); Haloperidol; Zyprexa (Olanzapina); Geodon (Ziprasidona); Clozapine (Clozapina). FONTE: adaptado de STATISTA (2014).

Dados semelhantes são apresentados em países como Nova Zelândia (FIGURA 14) e Escócia, que indicam o maior uso de medicamentos antipsicóticos atípicos (BPJ, 2011; ISD SCOTLAND, 2014). Estes medicamentos, tanto antipsicóticos de primeira geração como os antipsicóticos

atípicos mais prescritos a nível mundial apresentam na literatura diversos ensaios clínicos e revisões sistemáticas (TABELA 4).

No entanto, não há reunião de informações de maneira completa e concisa dos medicamentos mais novos no mercado ou que estejam em fase de estudo para tratamento da esquizofrenia, que possam servir de base para delineamento da melhor terapia para o paciente. Além disso, faz-se interessante também compilar informações de revisões sistemáticas isoladas dos antipsicóticos mais prescritos e utilizados a nível mundial a fim de se ter evidências que possam ser utilizadas como ferramenta para tomadas de decisão em saúde.

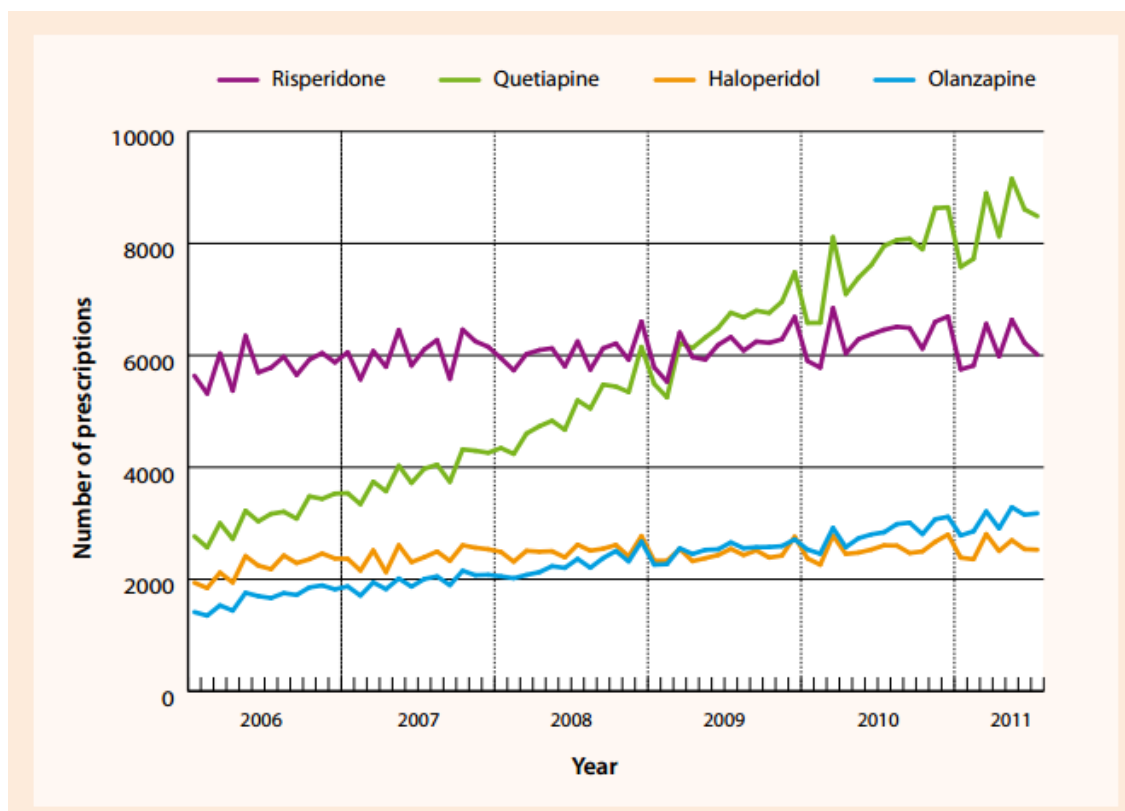


FIGURA 13 - MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS MAIS DISPENSADOS NA NOVA ZELÂNDIA ENTRE OS ANOS DE 2006-2011. NOTA: Risperidone (Risperidona); Quetiapine (Quetiapina); Haloperidol; Olanzapine (Olanzapina); Number of prescriptions (número de prescrições). FONTE: adaptado de BPJ (2011).

TABELA 4 – QUANTIDADE APROXIMADA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E REVISÕES SISTEMÁTICAS NA LITERATURA* SOBRE OS MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS MAIS PRESCRITOS

MEDICAMENTO	MÉDIA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS (N)	MÉDIA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS (N)
Haloperidol	979	83
Clorpromazina	436	26
Olanzapina	873	155
Risperidona	965	140
Clozapina	722	85
Aripiprazol	379	83
Quetiapina	296	99
Ziprasidona	258	90
Paliperidona	391	25

*As informações tem como base as buscas realizadas nas bases de dados Medline (via Pubmed) no período de 15/05/2014. Estes dados servem para nortear a pesquisa com relação à quantidade de informações já existentes. FONTE: O Autor (2014)

3.5 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Nas últimas décadas, o grande volume de informações científicas geradas na área de saúde – com a publicação de diversos artigos por ano aliada a grande variabilidade de qualidade metodológica nos trabalhos científicos e resultados contraditórios entre estudos – aponta para a necessidade de sínteses que facilitem o acesso às informações e direcionem à melhor conduta terapêutica a ser adotada (WANNMACHER; FUCHS, 2000; CORDEIRO et al., 2007; LOPES, 2008).

Assim, é neste âmbito que surge a Saúde e a Medicina Baseadas em Evidências, como representantes do elo entre ciência e prática clínica. Estas práticas baseadas em evidência têm como objetivo contribuir para o direcionamento de uma tomada de decisão sobre os cuidados em saúde (LOPES, 2000; CORDEIRO et al., 2007).

3.5.1 Medicina Baseada em Evidências (MBE)

A MBE pode ser definida como o uso consciencioso, explícito e judicioso das melhores evidências na tomada de decisões relativas à prática com pacientes individuais, unindo evidências produzidas em pesquisa com a experiência clínica (SACKETT et al., 1996). Ou seja, a MBE utiliza ferramentas da epidemiologia clínica, da estatística, da informática e da metodologia científica para reunir resultados e comprovações científicas existentes e disponíveis na literatura mundial atual (com boa validade interna e externa) com a finalidade de aplicação destes resultados na prática clínica. Desta forma, a utilização racional da informação científica é promovida, reunindo-se a experiência clínica com a capacidade de se analisar dados científicos publicados, a fim de se melhorar a qualidade da assistência médica (LOPES, 2000; AKOBENG, 2005; MANCHIKANTI, 2008).

Na prática clínica, por exemplo, quatro situações básicas são de destaque: diagnóstico, tratamento, prognóstico e prevenção. Cada uma destas situações compreende cinco componentes essenciais: acesso à informação, avaliação crítica da literatura, principais desenhos de pesquisa clínica, métodos estatísticos e planejamento da pesquisa clínica. Neste contexto, destaca-se a necessidade de conhecimento do acesso à informação, avaliação da literatura, compreensão das vantagens e desvantagens de cada desenho de estudo e dos métodos estatísticos envolvidos com cada situação clínica. Cabe ao profissional da área da saúde entender cada item supracitado, com consciência dos aspectos envolvidos no processo da tomada de decisão clínica (CORDEIRO et al., 2007).

A conduta terapêutica baseada em evidências é aceita como o padrão ouro do cuidado à saúde visando otimizar benefícios e minimizar riscos e custos, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência oferecida e alcançando um tratamento mais correto e ético (ATALLAH; CASTRO, 1998; LOPES, 2000; WANNAMACHER; FUCHS, 2000).

3.5.2 Revisão sistemática e meta-análise

A revisão sistemática da literatura científica constitui um método para a avaliação de um conjunto de dados e desfechos clínicos, como segurança e eficácia de determinado medicamento. Embora possa ser aplicada em várias áreas da Medicina ou Biologia, a revisão sistemática é frequentemente utilizada para se obter provas científicas de intervenções na saúde (ATALLAH, 1997; KHALID et al., 2003).

As revisões sistemáticas diferem das tradicionais revisões narrativas em diferentes pontos. As revisões narrativas tendem a ser principalmente descritivas, não envolvendo uma busca sistemática da literatura, e por isso, em geral, são focadas em um subconjunto de estudos em determinada área escolhido com base na disponibilidade de dados ou seleção de autores. Ou seja, revisões narrativas apresentam sumariamente caráter informativo e podem, muitas vezes, incluir um viés de seleção. Além disso, este tipo de revisão também pode apresentar estudos similares com resultados muito divergentes ou conflitantes, o que prejudica a compreensão das informações (KHALID et al., 2003; UMAN, 2011).

Por sua vez, as revisões sistemáticas envolvem um plano detalhado e abrangente, com uma estratégia de busca desenvolvida a priori que responde a uma pergunta específica, a qual deve ser bem formulada, tendo por objetivo global reduzir vieses, ou seja, erros sistemáticos ou tendenciosidade os quais podem levar a resultados incorretos ou superestimados. A elaboração da pergunta científica, a qual norteará a revisão sistemática, deve considerar alguns itens fundamentais (simbolizados em geral pelo acrônimo PICOS) que corresponde a dados da população avaliada e sua situação clínica (P = população), tratamento analisado (I = intervenção), grupo-controle como placebo, por exemplo (C = comparador ou controle), desfecho clínico (O = *outcomes*) e desenho do estudo (S = *study design*). Além da formulação da pergunta-chave, são utilizados métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar, avaliar e sintetizar criticamente todos os estudos relevantes para um determinado tópico e para coletar e analisar os dados

destes estudos incluídos na revisão (CASTRO, 2001; BERWAGNER et al., 2007; DIB, 2007; LALKHEN; MCCLUSKEY, 2008).

A Colaboração Cochrane recomenda que a revisão sistemática seja efetuada em sete passos (THE COCHRANE COLLABORATION, 2011):

- 1) Formulação da pergunta (questões mal formuladas levam a decisões obscuras sobre o que deve ou não ser incluído na revisão).
- 2) Localização e seleção dos estudos (não existe uma única fonte de busca de estudos. Para identificar todos os estudos relevantes deve-se utilizar as bases de dados eletrônicas, verificar as referências bibliográficas dos estudos relevantes, solicitar estudos de especialistas, e pesquisar manualmente algumas revistas e anais de congressos).
- 3) Avaliação crítica dos estudos (abrange critérios para determinar a validade dos estudos selecionados).
- 4) Coleta de dados (todas as variáveis estudadas devem ser observadas nos estudos e resumidas, além das características do método, dos participantes e dos desfechos clínicos, que permitirão determinar a possibilidade de comparar ou não os estudos selecionados).
- 5) Análise e apresentação dos dados (baseia-se na forma de apresentação gráfica e numérica dos dados).
- 6) Interpretação dos dados (determinada a força da evidência encontrada, a aplicabilidade dos resultados, informações sobre custo e a prática corrente que sejam relevantes, e são determinados os limites entre benefícios e riscos).
- 7) Aprimoramento e atualização da revisão

Portanto, a revisão sistemática é um estudo retrospectivo secundário que tem por objetivo avaliar, de maneira crítica, estudos clínicos primários (ensaios clínicos randomizados, por exemplo), convertendo a informação dispersa em conhecimento fundamentado (CORDEIRO, 2007; UMAN, 2011).

A utilidade das revisões sistemáticas reside na sua função de integrar informações advindas de um conjunto de estudos conduzidos aleatoriamente a respeito de uma determinada intervenção, além de auxiliar pesquisas futuras, uma vez que caracteriza temas que carecem de evidência científica (ATALLAH, 1997). Deste modo, as revisões sistemáticas auxiliam o pesquisador, de uma maneira efetiva, a distinguir um tratamento eficiente daquele que não o é, resolver controvérsias em tratamentos, e determinar terapêuticas que devem ser implementadas na área de saúde. Também é possível identificar em quais áreas são necessárias realizações de ensaios clínicos controlados, sendo um

ponto de referência cientificamente fundamentado para decisão sobre assistência médica e pesquisa (SONG et al., 2009).

Além disso, frequentemente as revisões sistemáticas incluem ainda um componente de meta-análise, o qual aumenta o poder de evidência da revisão, que envolve a utilização de técnicas estatísticas (por meio de softwares) para sintetizar os dados a partir de vários estudos incluídos em uma única estimativa quantitativa (CASTRO, 2001; KHALID et al., 2003; UMAN, 2011).

Ou seja, a diferença entre uma revisão sistemática qualitativa e uma meta-análise é que esta última representa a integração estatística de um certo número de estudos, a fim de medir o efeito global da intervenção utilizando todas as evidências disponíveis (LALKHEN; MCCLUSKEY, 2008). As meta-análises, portanto, possuem a capacidade de aumentar o poder estatístico das revisões sistemáticas (produzindo uma estimativa meta-analítica única e mais precisa da magnitude dos efeitos de uma intervenção terapêutica), uma vez que detectam possíveis diferenças (heterogeneidade) entre os estudos selecionados, reduzindo o intervalo de confiança, além de serem relativamente fáceis no que concerne à sua interpretação, apresentando uma validade externa superior à dos estudos individuais (BERWAGNER et al., 2007; DIB, 2007).

De acordo com a Cochrane, as evidências científicas são classificadas em níveis hierárquicos sendo as de maior credibilidade aquelas oriundas de revisões sistemáticas e meta-análise. Estas correspondem à melhor fonte de evidência para a elaboração de estratégias terapêuticas no âmbito da saúde pública, bem como na tomada de decisão clínica para cada paciente, como mostra a FIGURA 14 a seguir (WANNMACHER; FUCHS, 2000; BERWAGNER et al., 2007; SAMPAIO; MANCINI, 2007; SONG et al., 2009).

Isso é possível uma vez que os revisores realizam várias etapas de triagem dos estudos encontrados nas bases de dados disponíveis, bem como a avaliação crítica da qualidade dos artigos que serão incluídos na revisão sistemática para a leitura na íntegra e posterior extração dos dados. Esta coleta sistemática dos dados dispersos na literatura, seguido de análise estatística, torna-se relevante no âmbito da saúde pública pela capacidade de permitir ao gestor de saúde tomar a decisão adequada a respeito dos tratamentos

disponíveis para a população e os que ainda se encontram em fase de estudo, de modo a resolver controvérsias terapêuticas com base em dados concretos (ATALLAH, 1997; THE COCHRANE COLLABORATION, 2011).

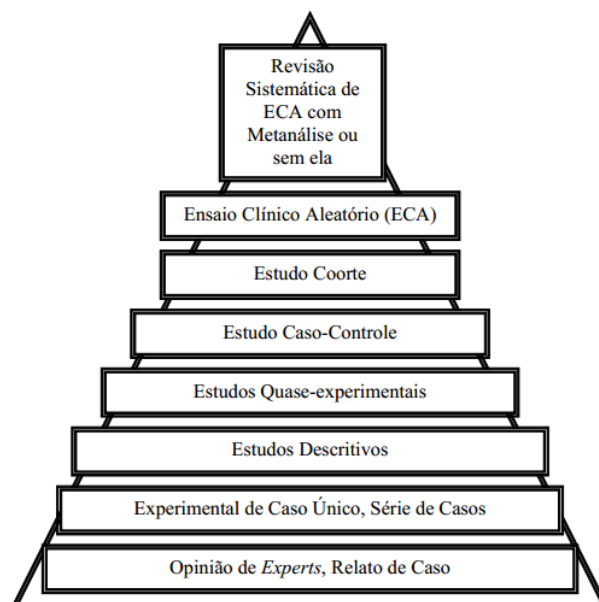


FIGURA 14 - HIERARQUIA DA EVIDÊNCIA: Investigações com localização superior na hierarquia indicam maior força da evidência. FONTE: SAMPAIO; MANCINI (2007).

Com relação especificamente às meta-análises, sua realização depende dos estudos originais apresentarem dados que podem ser combináveis. Na utilização do parâmetro clínico-epidemiológico, deve-se primeiramente determinar se os dados são binários ou dicotômicos (sim/não, presente/ausente) ou contínuos (relacionados a valores como pressão arterial, peso, escalas psiquiátricas, entre outros, nos quais se visualizam dados de média, desvio padrão e tamanho da amostra). As variáveis dicotômicas podem ser combinadas em medidas como razão de chance (*odds ratio* – OR), risco relativo (*relative risk* - RR), diferença de risco, taxa de incidência e número necessário para tratar (NNT). Tanto o OR como o RR são medidas de eficácia da intervenção, já o NNT informa o impacto clínico. Dados contínuos podem ser sumarizados em médias entre os grupos e diferenças de médias (*mean difference*). Dentre estas medidas de efeito do tratamento, *odds ratio* e risco relativo são as mais empregadas, provendo uma estimativa da eficácia relativa de

uma intervenção, enquanto a diferença de risco descreve o benefício absoluto obtido com a intervenção e o NNT informa o impacto clínico (BERWANGER et al., 2007; LALKHEN, A. G.; MCCLUSKEY, 2008).

Os resultados da meta-análise são comumente apresentados por meio de gráficos de floresta, em que cada estudo incluído é representado por um quadrado cuja área reflete o peso que lhe é atribuído. Os estudos são avaliados por meio de uma medida de efeito acompanhada de seu intervalo de confiança IC (95%), representado por linhas horizontais. A análise dos limites inferior e superior desse intervalo permite determinar o benefício mínimo e máximo obtidos com o emprego de uma intervenção comparado a outra. Assim, os valores de *odds ratio* ou *relative risk* refletem o efeito da relação apresentada entre as variáveis analisadas, sendo um valor igual a 1 indicativo de efeito nulo e sendo graficamente representado por uma linha vertical, denominada linha de nulidade (ATALLAH; CASTRO, 1998; JUSTO; LALKHEN; MCCLUSKEY, 2008). Quando o intervalo de confiança toca ou cruza a linha vertical, indica que o resultado não é estatisticamente significativo ($p < 0,05$), não sendo detectada diferença no efeito do tratamento entre os grupos intervenção e controle, podendo o acaso ter sido responsável pela diferença encontrada. O resultado final da meta-análise é indicado por um diamante e corresponde a uma média ponderada das estimativas do efeito de tratamento de cada estudo (ATALLAH; CASTRO, 1998; KHALID et al., 2003).

Vale ressaltar que apenas a combinação de estudos de forma estatística não garante resultados válidos e confiáveis. Por isso é fundamental avaliar a heterogeneidade existente entre os estudos compilados, a qual pode ser de natureza metodológica e clínica, ocasionada por diferenças nos desenhos dos estudos, variações relacionadas à randomização e características clínicas dos pacientes incluídos, discrepâncias nas intervenções terapêuticas empregadas e desfechos avaliados; e de natureza estatística, originada por variância intra e entre-estudos. A variância intra-estudos pode provir do erro de amostragem aleatória na randomização dos participantes. A variância entre-estudos ocorre pelo fato de que cada estudo possui uma população diferente, além de condições e intervenções únicas (LAU; JOANNIDIS; SCHMID, 1997; BERWANGER et al., 2007; UMAN, 2011).

Para quantificação da significância estatística da heterogeneidade devido à variância entre-estudos podem-se empregar valores de I-quadrado (I^2)

que variam de 0 a 100%, sendo que um valor de 0% indica a ausência de heterogeneidade, a qual aumenta à medida que os valores de I^2 tornam-se crescentes. Valores menores ou iguais a 25% indicam baixa heterogeneidade, entre 26 a 50% indicam que há heterogeneidade moderada, e quando acima de 50%, considera-se que a heterogeneidade entre os estudos é substancial (HIGGINS et al., 2003; BERWANGER et al., 2007).

Além disso, para integração de dados, são considerados pesos de cada estudo (relacionados ao tamanho da amostra, quantidade de eventos e intervalo de confiança) e empregam-se modelos matemáticos de efeitos fixos ou randômicos. Nesse primeiro, assume-se que não há variância entre os estudos além daquela atribuída ao acaso, sendo o peso assumido para cada estudo igual ao inverso da variância. Deve-se atentar para o uso deste modelo, uma vez que ele pode introduzir vieses na meta-análise se os dados não forem homogêneos. Já para os efeitos randômicos ou aleatórios, pressupõe-se que o efeito de interesse não é o mesmo em todos os estudos, sendo o peso atribuído a cada estudo correspondente ao inverso da sua variância somado ao valor atribuído à heterogeneidade entre os estudos (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; BORESTEIN; HEDGES; ROTHSTEIN; 2007).

Por fim, para verificação da robustez dos resultados obtidos sob diferentes hipóteses, realizam-se análises de sensibilidade para avaliar a influência de cada estudo na estimativa global do efeito, além de determinar se os resultados obtidos poderiam ser afetados por mudanças nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos (JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; BORESTEIN; HEDGES; ROTHSTEIN; 2007). Para isso, podem-se, por exemplo, comparar os resultados obtidos entre os modelos de efeitos fixos e randômicos ou retirar hipoteticamente cada estudo da meta-análise para verificar sua influência no resultado final. Quando resultados definidos como estatisticamente significativos tornam-se não significativos após a retirada hipotética de algum estudo, evidencia-se baixa robustez do método ou modelo estatístico empregado na análise, devendo ser novamente explorados (JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; UMAN, 2011).

3.5.3 Meta-análise de Múltiplos Tratamentos

A comparação direta de duas ou mais intervenções por meio de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados é considerada uma evidência de alta qualidade disponível para tomada de decisão clínica. Entretanto, em muitas situações, revisões sistemáticas estão ausentes, são limitadas ou inconclusivas, justificando a necessidade da realização de comparações indiretas ou mistas entre os tratamentos de interesse, sendo esta última conhecida como *Mixed Treatment Comparison* (MTC) (DONEGAN et al., 2010).

Com relação às comparações indiretas, existem modelos estatísticos empregados, como o de Bucher e o de Lumley. No primeiro modelo, são desenvolvidas comparações simples envolvendo três tratamentos (A, B, C) nos quais, havendo evidências diretas entre A e B e também B e C, pode-se estimar a relação A e C tendo B como comparador comum. Nesse modelo, a principal suposição é que a eficácia relativa do tratamento é a mesma em todos os ensaios incluídos na comparação indireta (JANSEN, 2011; WELLS, 2009).

Já o modelo de Lumley – conhecido como *network* meta-análise, consiste em uma abordagem frequentista que permite comparar dois tratamentos de interesse por meio de mais de um comparador comum, sendo útil também quando diferentes comparações são realizadas por meio de diferentes caminhos, os quais constituem elementos de uma rede. Entretanto, o modelo de *network* é restrito a situações em que cada ensaio clínico tem apenas dois grupos sendo comparados, sendo assim, o modelo de múltiplos tratamentos (MTC) uma opção mais flexível (LUMLEY, 2002; LU; ADES, 2004; JANSEN, 2008).

O modelo MTC foi proposto por Lu e Ades em 2004 de acordo com o modelo bayesiano, sendo uma generalização das comparações indiretas de dois tratamentos para comparações múltiplas de tratamentos. Permite a comparação indireta de pelo menos dois tratamentos para os quais não existe qualquer comparação, permite reforçar a inferência sobre a eficácia relativa de dois tratamentos, incluindo ambas as comparações diretas e indiretas e, a inferência simultânea de múltiplos tratamentos, a fim de, por exemplo, selecionar um melhor tratamento. É possível, assim realizar um ranqueamento

de todas as intervenções comparáveis, sendo calculada a probabilidade de cada intervenção ser a melhor em relação às demais, provendo informações úteis aos profissionais e gestores de saúde (LU; ADES, 2004; JANSEN *et al.*, 2008; JANSEN, 2011; SOBIERAJ *et al.*, 2013).

Além disso, assim como nas meta-análises convencionais, a homogeneidade, a consistência e a inconsistência das comparações efetuadas dentro da MTC devem ser avaliadas. A avaliação destes fatores é primordial para assegurar que os resultados das comparações indiretas e mistas sejam interpretados corretamente. A homogeneidade se refere à similaridade existente entre as comparações diretas estabelecidas nos ensaios clínicos, a qual pode ser avaliada por meio da estatística do I^2 . Já a consistência refere-se à similaridade existente entre as evidências diretas e indiretas obtidas por meio de diferentes fontes para uma mesma comparação. Por fim, a inconsistência avalia as estimativas diretas em relação às indiretas e pode ser analisada por métodos como *node-splitting*, que permite verificar a consistência entre as comparações para cada nó definido na rede. Se encontrada, a inconsistência pode ser resultado de muitas causas, como presença de vieses nas comparações diretas, heterogeneidade clinicamente relevante entre ECRs comparados diretamente e ainda pode ser devido ao próprio acaso (LUMLEY, 2002; SONG *et al.*, 2009; DONEGAN *et al.*, 2010; SOBIERAJ *et al.*, 2013).

3.5.4 Revisão sistemática de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (*overview*)

A *overview* de revisões sistemáticas representa novo tipo de estudo proposto pela Colaboração Cochrane para compilar evidências de múltiplas revisões sistemáticas de ECRs, de maneira acessível e útil. Cada *overview* tem o foco em um problema ou condição de saúde para o qual há duas ou mais revisões sistemáticas publicadas. O objetivo de uma *overview* é servir como suporte frente a tomada de decisão em saúde. Nesse tipo de estudo, as revisões sistemáticas relevantes são integradas e/ou sintetizadas em um único documento (SMITH *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2014).

4 MATERIAL E MÉTODOS

Uma revisão sistemática da literatura sobre evidências primárias e outra revisão sistemática sobre evidências secundárias da eficácia, segurança e tolerabilidade, em pacientes esquizofrênicos, do uso de determinados antipsicóticos foram realizadas. O delineamento da pesquisa foi feito por meio das recomendações da Colaboração para revisões sistemáticas e meta-análises descritas em “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, The Cochrane Collaboration, 2011” (THE COCHRANE COLLABORATION, 2011). A FIGURA 15 apresenta um esquema resumido das etapas do processo para realização tanto da revisão sistemática de estudos primários (ECRs), como da *overview* (revisão sistemática de revisões sistemáticas de ECRs).

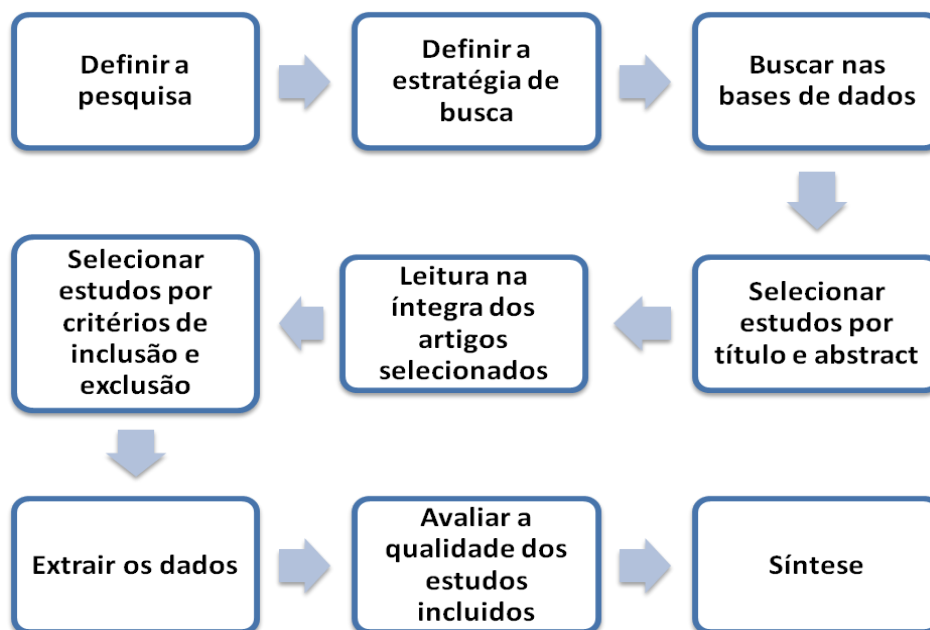


FIGURA 15 - O PROCESSO COMUM DE REVISÃO CONDUZIDO PARA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS E PARA OVERVIEW
FONTE: O Autor (2015)

4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS

A revisão sistemática foi realizada por meio das seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed), Cochrane Library, SCIELO, Scopus, Science Direct, Lilacs e International Pharmaceutical Abstracts (IPA, via OVID) e complementada através de busca manual nas referências dos ECRs e por registros não indexados ou contato com autores.

Para a busca dos trabalhos foram utilizados os seguintes descritores: esquizofrenia (schizophrenia, schizophrenic disorders), ensaios clínicos (clinical trials), randomizados (random*, random allocation), uso terapêutico (therapeutic use), asenapina (Asenapine, Saphris, Sycrest, ORG 5222), blonanserin (Blonanserin, Lonasen, AD 5423), iloperidona (Iloperidone, Fanapt, Zomaril, HP 873), loxapine inalável (Loxapine inhal*, Adasuve), lurasidona (Lurasidone, Latuda, SM 13496), nitroprussiato de sódio (Sodium nitroprusside, Nipride, Nitropress), perospirone (Perospirone, Lullan, SM 9018), pimavanserin (Pimavanserin, ACP-103), sertindol (Sertindole, Serlect, Serdolect, LU 23-174). Quando necessário, os descritores booleanos “and” e “or” e filtros de busca foram utilizados (APÊNDICE 1).

Dois revisores independentes realizaram a busca sistemática e selecionaram os artigos baseado no título e resumo (*abstract*). Após esta etapa, os revisores compararam os estudos incluídos. Se houvesse discordância, um terceiro revisor era consultado. Os artigos selecionados foram então lidos independentemente na íntegra. Dos estudos incluídos após a leitura, foi realizada extração de dados de eficácia, segurança e tolerabilidade do uso dos medicamentos em tabelas pré-elaboradas no Microsoft Excel. A eficácia dos medicamentos foi avaliada através de determinados desfechos para esquizofrenia relacionados à melhora dos sintomas e sinais da doença. Os dados de segurança foram avaliados conforme relatos de eventos adversos e a tolerabilidade foi determinada pela descontinuação do tratamento.

A qualidade metodológica atribuída à ensaios clínicos remete ao grau de confiança no qual o desenho, condução e análise do estudo limitam a ocorrência de viés. Essa qualidade foi avaliada através da escala de Jadad que consiste em 5 perguntas que avaliam os domínios de randomização,

cegamento e descrição de perdas e exclusão. As perguntas que devem ser respondidas para cada artigo selecionado para leitura na íntegra:

- 1) O estudo foi descrito como randomizado?
- 2) O método de randomização é adequado?
- 3) O estudo foi descrito como duplo-cego?
- 4) O método de mascaramento foi usado adequadamente?
- 5) Foram descritas as perdas e desistências?

Para as perguntas 1, 3 e 5, cada resposta “sim” equivale a um ponto e cada resposta “não” equivale a zero. Já nas perguntas 2 e 4 cada resposta “sim” soma-se um ponto e cada resposta “não” deve ser subtraído um ponto. Nos casos em que o estudo não apresentou respostas ou não foi claro quanto às questões 2 ou 4, o valor atribuído a estas foi zero. Artigos com valores abaixo de 3 pontos tem qualidade fraca, com valor 3 são classificados como qualidade moderada e maior que 3 pontos qualidade elevada (JADAD, 1996). Esta avaliação contribui no conhecimento da qualidade metodológica apresentada pelos estudos, não sendo considerado como um critério de exclusão dos mesmos (ANEXO 1).

Além desta escala, o risco de viés dos estudos foi avaliado também por meio da ferramenta da Cochrane Collaboration, disponibilizada no Cochrane – Handbook de revisões sistemáticas de intervenções em saúde (THE COCHRANE COLLABORATION, 2011).

Com essa ferramenta determina-se o quanto os resultados do estudo são confiáveis, a partir da análise do estudo em 6 domínios, sendo considerados os seguintes vieses: viés de seleção, performance, detecção, atrito, publicação e outras fontes de vieses. Dentro do domínio viés de seleção, a geração da sequência de randomização e o sigilo desta alocação foram julgados. Para avaliação do nível de viés de performance e detecção, foi julgado o cegamento dos participantes do estudo, assim como dos profissionais envolvidos e dos avaliadores dos desfechos. Com relação ao viés de atrito, foi analisado se os desfechos foram avaliados na sua totalidade, sendo descritas as perdas e desistências; e no viés de publicação foi analisada a possibilidade dos dados reportados terem sido selecionados pelo autor (HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S., 2011). Além disso, foram considerados como “outros vieses” a

participação, financiamento ou inserção da indústria farmacêutica e presença de conflito de interesses no ensaio clínico desenvolvido (ANEXO 2).

Estudos que apresentaram alto risco de viés em algum dos domínios analisados não foram excluídos das meta-análises, sendo feita tal avaliação apenas para fins de diagnóstico da qualidade das evidências geradas com a revisão sistemática.

4.1.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados publicados até 15 de maio de 2014, em qualquer idioma (exceto aqueles cujos caracteres não sejam romanos). Os estudos incluídos deveriam abranger os critérios estabelecidos por meio do acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador (controle), desfechos (*outcomes*) e desenho do estudo – *study design*), descritos a seguir:

1) População

Tendo como base este critério, foram incluídos para análise estudos com pacientes apresentando esquizofrenia diagnosticada que receberam terapia com qualquer um dos 9 antipsicóticos mais novos como tratamento. Foram considerados pacientes de qualquer idade, etnia e sexo.

2) Intervenção terapêutica

A intervenção terapêutica consistiu no uso de um dos antipsicóticos a seguir em qualquer concentração, regime posológico, tempo de tratamento e grupo de comparação: asenapina, blonanserin, iloperidona, loxapina inalável, lurasidona, nitropurssiato de sódio, perospirona, pimavanserin e sertindol.

3) Comparador (controle)

Foram considerados como controle o placebo ou outro medicamento antipsicótico em estudos comparativos *head-to-head* (fármaco-fármaco).

4) Outcomes (desfechos)

- Eficácia: sucesso no tratamento determinado por escalas psiquiátricas e/ou melhora nos sinais e sintomas da doença
- Segurança: eventos adversos, sinais vitais, ECG, testes laboratoriais
- Tolerabilidade: descontinuação por evento adverso ou falha terapêutica (ineficácia).

Em relação à segurança, para todas as terapias foi avaliado o número e tipo de eventos adversos apresentados nos grupos intervenção e controle. O desfecho de tolerabilidade ao tratamento foi estimado pela taxa de abandono do estudo, devido à falta de eficácia ou à ocorrência de eventos adversos, comparando-se os grupos de intervenção e controle.

5) Desenho do estudo (*Study design*)

Nesta revisão sistemática foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs).

4.1.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos ensaios clínicos randomizados com foco em outras psicoses, estudos com pacientes com outras comorbidades, estudos de farmacocinética, estudos de diagnóstico, de interação medicamentosa, revisões narrativas, editoriais, ensaios clínicos não-randomizados, relatos de caso, revisões sistemáticas, resumos de congressos, entre outros que não atendam aos critérios de inclusão.

4.2 OVERVIEW

A revisão sistemática de revisões sistemáticas foi realizada por meio das seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed), Cochrane Library,

SCIELO, Scopus, Science Direct, Lilacs e International Pharmaceutical Abstracts (IPA, via OVID) aliada a busca manual.

Para a busca dos trabalhos foram utilizados descritores incluindo os nomes dos medicamentos (haloperidol, risperidone, paliperidone, olanzapine, clozapine chlorpromazine, aripiprazole, ziprasidone, quetiapine) e relacionados à revisão (review; systematic review) (APÊNDICE 2). Do mesmo modo que para a primeira etapa do projeto, dois revisores independentes realizaram a busca sistemática e selecionaram os artigos baseado no título e resumo (abstract). Após esta etapa, os revisores compararam os estudos incluídos em reuniões de consenso. Caso o consenso não fosse obtido, um terceiro revisor participou da decisão. Os artigos selecionados foram lidos independentemente na íntegra e daqueles estudos incluídos tiveram seus dados extraídos em tabelas pré-elaboradas no Microsoft Excel. Foram incluídas somente revisões sistemáticas (com ou sem meta-análises) de ensaios clínicos randomizados referentes à comparação de qualquer um dos fármacos supracitados entre si ou contra placebo em pacientes com esquizofrenia. Os dados coletados dizem respeito às informações de condução do estudo (número de estudos incluídos, número de pacientes ano limite de publicação, estratégias de busca utilizadas, análise estatística e avaliação da qualidade empregadas, presença de financiamento ou conflito de interesses, entre outros); dados gerais obtidos para os desfechos em saúde (referentes às principais conclusões sobre eficácia, segurança e tolerabilidade) e qualidade metodológica da revisão sistemática.

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada através da ferramenta AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Reviews*) que foi desenvolvida em 2007 por Shea e colaboradores (ANEXO 3). Esta ferramenta considera os itens: realização de um projeto; duplicata na realização da seleção dos estudos e extração dos dados; abrangência da pesquisa bibliográfica; análise do estado de publicação nos critérios de inclusão; fornecimento de uma lista de estudos incluídos e excluídos; fornecimento das características dos estudos incluídos; avaliação e documentação da qualidade científica dos estudos incluídos; uso da qualidade científica dos estudos incluídos na formulação das conclusões; adequabilidade dos métodos

utilizados para combinar os achados dos estudos; avaliação da probabilidade de viés da publicação; e inclusão do conflito de interesse. A pontuação total do AMSTAR foi obtida pela soma de um ponto para cada resposta “sim”. A pontuação variou de 0 como a pior qualidade a 11 como a melhor qualidade, sendo considerada de baixa qualidade quando a pontuação obtida é inferior a 4, moderada quando está entre 5 e 7 e alta quando é superior a 8 (SHEA et al., 2007; LEWIN et al., 2009; ZOLTOWSKI et al., 2014).

4.3 TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS RESULTADOS

As análises estatísticas diretas foram realizadas por meio do software Review Manager versão 5.0. Em relação ao modelo estatístico empregado, foi utilizado o de efeitos randômicos, por considerar a heterogeneidade normalmente intrínseca aos estudos (LITTELL, 2008). As variáveis contínuas foram medidas por diferença da média – *mean difference* (MD) ou diferença padrão da média – *standardized mean difference* (SMD) e avaliadas utilizando o modelo inverso da variância (IV), com um intervalo de confiança (IC) de 95%. Para as medidas dicotômicas de *odds ratio* (OR) e *risco relativo* (RR), o método estatístico empregado foi de Mantel-Haenszel quando os números de eventos fossem poucos e mais homogêneos; e Inverso da Variância quando fossem números de eventos consideravelmente mais comuns, sendo o IC de 95%.

A heterogeneidade entre os estudos incluídos na meta-análise foi avaliada conforme os resultados de I^2 , sendo classificada como baixa ($I^2 \leq 25\%$), moderada ($25\% < I^2 < 50\%$), ou alta ($I^2 \geq 50\%$) (HUEDO-MEDINA, 2006).

A fim de avaliar a robustez dos resultados obtidos, foram realizadas análises de sensibilidade (LAU; IOANNIDIS, 1997), a partir da integração dos dados utilizando-se outros métodos estatísticos, como modelo de efeitos fixos e método de Mantel-Haenszel ou Inverso da Variância, observando-se a ocorrência de disparidade nos resultados encontrados. Além disso, foi realizado também o inverso da meta-análise cumulativa, retirando-se de forma hipotética cada estudo, a fim de verificar a sua influência no resultado final da meta-análise. Quando a retirada hipotética de um único estudo acarretou em

diminuição do valor de I² para abaixo de 50%, foi estabelecido que este fosse o responsável pela alta heterogeneidade encontrada (LITTELL, 2008). Quando necessário, os resultados foram agrupados em subgrupos conforme a abordagem terapêutica avaliada, forma farmacêutica e regime terapêutico adotado.

Além disso, foram realizadas comparações indiretas entre os pares de tratamentos quando identificados comparadores em comum através de MTC. Para esta análise foram considerados os desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade. Na presença de comparações diretas e indiretas, estas foram interpoladas gerando um resultado misto. Para a execução destas análises, foi empregado o software Addis, versão 1.16.5, o qual avaliou as estratégias terapêuticas por meio de um modelo de efeitos randômicos bayesiano. Segundo a metodologia bayesiana, o intervalo associado à medida de efeito encontrada deve ser interpretado de maneira distinta de intervalo de confiança (IC), sendo denominado intervalo de credibilidade (ICr). Um ICr de 95% significa que há uma probabilidade de 95% de que o valor de OR esteja dentro do intervalo encontrado. Já o IC de 95%, uma medida frequentista, indica que se o mesmo experimento for repetido 100 vezes, em 95 delas será obtido um intervalo que contém o valor de OR (PISSINI, 2006; MANCUSO 2010).

Também foi realizado um ranqueamento dos fármacos, sendo avaliada a probabilidade de cada um deles ocupar cada uma das posições, estabelecendo-se a melhor e a pior terapia. A inconsistência entre as evidências geradas por comparações diretas e indiretas foi avaliada por meio do modelo de *node-splitting*, o qual avalia o nível de consistência existente entre os resultados. Uma vez detectada inconsistência, análises de sensibilidade foram realizadas a fim de localizar as possíveis fontes de discrepância (DIAS et al., 2010).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS

Empregando-se as estratégias de busca definidas para cada uma das sete bases de dados (APÊNDICE 1), com dois revisores independentes realizando a busca pelos estudos, foram identificados inicialmente 2024 registros nas bases de dados, dentre os quais 641 eram duplicatas. A triagem por título e resumo foi realizada com 1383 estudos, dos quais 90 foram selecionados para leitura na íntegra. Após esta etapa, 29 estudos foram elegíveis para compor a revisão sistemática e meta-análises. A FIGURA 16 representa o processo de seleção dos estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

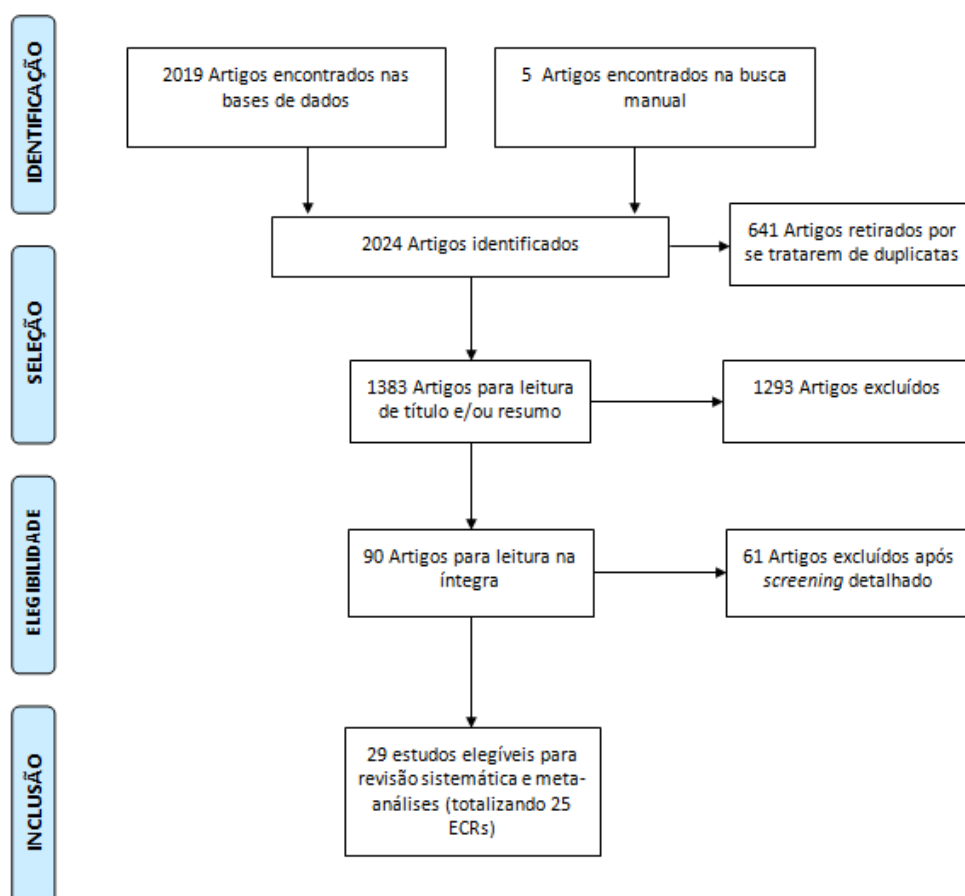


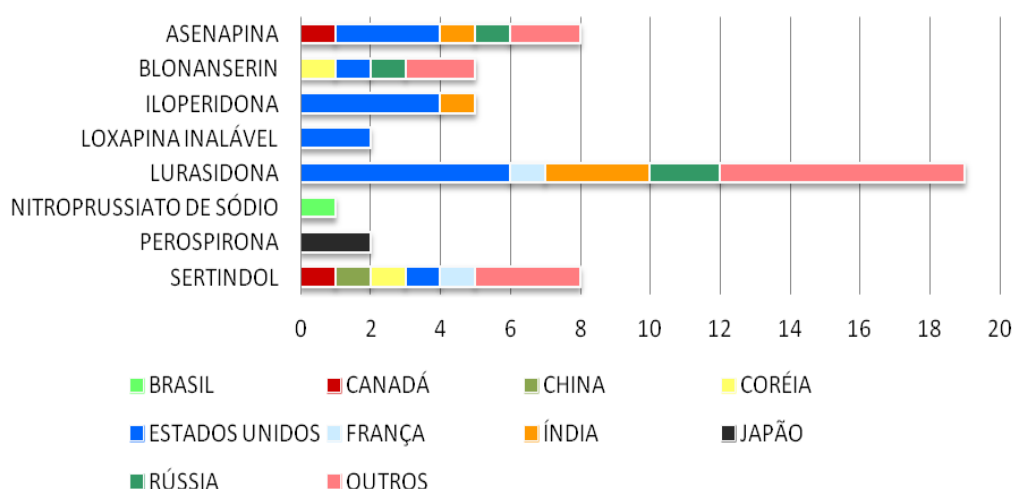
FIGURA 16 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS (FLOWCHART PRISMA). FONTE: adaptado pelo Autor (2015)

Alguns dos 29 estudos incluídos foram agrupados para extração de dados, uma vez que se tratavam do mesmo ensaio clínico randomizado. Além disso, um estudo (Potkin et al., 2008) foi subdividido em três para análise, uma vez que contemplava resultados de diferentes ECRs (estudos primários). Isso resultou, então, em 25 ECRs totais elegíveis para revisão sistemática e, quando possível, para as meta-análises. As referências completas dos estudos incluídas nesta revisão sistemática são apresentadas no Apêndice 3 e os motivos de exclusão dos registros por análise na íntegra estão no Apêndice 4.

Ao final da revisão sistemática, foram obtidos 3 estudos avaliando o uso de asenapina; 2 estudos realizados com blonanserin; 4 ensaios com iloperidona; 2 ensaios conduzidos com loxapina inalável; 6 com lurasidona; 1 com nitruprussiato de sódio; 2 ensaios realizados com perospirona e 5 realizados com sertindol. Todos os estudos foram realizados com pacientes com esquizofrenia com objetivo de avaliar eficácia e/ou segurança das intervenções. Nenhum ensaio clínico randomizado publicado com pimavanserin foi encontrado na busca.

O GRÁFICO 1 apresenta a relação entre os estudos encontrados para cada fármaco e os respectivos locais de condução desses estudos e a TABELA 5 resume algumas das características principais dos estudos incluídos na revisão sistemática.

GRÁFICO 1- REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA QUANTIDADE DE ESTUDOS INCLUÍDOS POR FÁRMACO EM RELAÇÃO AOS LOCAIS DE CONDUÇÃO DO ENSAIO CLÍNICO



Fonte: O Autor (2015)

Pode-se observar que boa parte dos estudos foi conduzida nos Estados Unidos, sendo o fármaco lurasidona aquele que apresenta mais estudos e em países diferentes. Somente um estudo foi realizado no Brasil (com nitroprussiato de sódio) e os estudos com perospirona foram realizados apenas no Japão.

De acordo com a TABELA 5, evidencia-se que a maioria dos estudos incluídos é multicêntrico, realizados em mais de dois países. O número total de pacientes contemplado por esta revisão sistemática foi de 7487 sendo a maioria do sexo masculino (65,7%). Quando relatado, os pacientes em estudo apresentavam a doença por tempo médio superior a 10 anos. Em geral, a média dos tratamentos nos ensaios durou 46,96 dias (em torno de 6,5 semanas), apesar de ter sido bem variável (de 1 até 84 dias) em função da forma farmacêutica empregada e condução do tratamento.

TABELA 5 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Estudo	País	N total	Jadad ^e	Intervenção	Controle	Tempo tratamento (dias)	Via de administração	Faixa etária (anos) ^f	Gênero masculino (%)	Duração da doença (anos) ^f
Allen 2011	EUA*	129	3	LOX	PLA	1	Inalável	41,2 ± 8,09	81	17,3 ± 10,06
Azarin 2011	França*	172	3	SER	RIS	84	Oral	35,4 ± 9,9	61	NR
Chapel 2013	> 2 países*	151	3	ASE	PLA/QUE	16	Oral	42,6 ± 8,31	77	NR
Cutler 2008 ^a	> 2 países*	593	4	ILO	PLA/ZIP	28	Oral	39,9 ± 10,3	80	NR
Ernst-Nielsen 2014	Dinamarca	9	3	SER	OLA	84	Oral	47,25 ± 6,1	75	NR
Galhofer 2007	Estonia*	40	3	SER	PLA/HAL	84	Oral	29,25 ± 7,55	18	NR
Garcia 2009	> 2 países*	298	3	BLO	PLA/HAL	42	Oral	38,1 ± 11,1	59,6	NR
Hallak 2013	Brasil	24	3	NIT	PLA	1	Intravenosa	25,5 ± 5,1	70	NR
Harvey 2011 ^b	EUA*	301	3	LUR	ZIP	21	Oral	42,9 ± 10,35	70	NR
Harvey 2013 ^c	> 2 países*	486	4	LUR	PLA/QUE	42	Oral	37,1 ± 11,0	68	11,6 ± 9,42
Kane 2010	> 2 países*	448	4	ASE	PLA/HAL	42	Oral	37-40 ^g	52-68 ^g	26,0
Kane 2011	> 2 países*	317	4	SER	RIS	84	Oral	38,8 ± 8,1	78	NR
Kwon 2012	> 2 países*	389	4	SER	OLA	84	Oral	34,6 ± 11,4	55	NR
Lesem 2011	EUA*	344	3	LOX	PLA	1	Inalável	43,1 ± 9,84	74	17,8 ± 10,39
Meltzer 2011	> 2 países*	487	4	LUR	PLA/OLA	42	Oral	37,7 ± 10,9	78	13,5 ± 10,3
Nakamura 2009	EUA*	180	4	LUR	PLA	42	Oral	40,8 ± 9,7	77	NR
Nasrallah 2013	> 2 países*	500	3	LUR	PLA	42	Oral	18-75 ^g	70	NR
Ogasa 2013	EUA*	149	4	LUR	PLA	42	Oral	39,6 ± 9,4	77	NR
Okugawa 2009	Japão	47	4	PER	RIS	84	Oral	40,25 ± 15,85	51	NR
Potkin 2007	EUA	174	3	ASE	PLA/RIS	42	Oral	38-43 ^g	73	NR
Potkin 2008 (1) ^d	EUA	621	4	ILO	PLA/HAL	42	Oral	38,8 ^h	71	NR
Potkin 2008 (2) ^d	EUA	616	4	ILO	PLA/RIS	42	Oral	38,5 ^h	70	NR
Potkin 2008 (3) ^d	EUA	706	4	ILO	PLA/RIS	42	Oral	38,75 ^h	62	NR
Takekita 2013	Japão	100	3	PER	ARI	84	Oral	44,0 ^h	43	NR
Yang 2010	Coréia*	206	3	BLO	RIS	56	Oral	35,2 ± 10,25	44	NR

FONTE: O autor (2015)

NOTA: NR – não relatado; EUA – Estados Unidos da América; ARI – aripiprazol; ASE – asenapina; BLO – blonanserin; HAL – haloperidol; ILO – iloperidona; LOX – loxapina inalável; LUR – lurasidona; NIT – nitroprussiato de sódio; OLA – olanzapina; PLA – placebo; PER – perospirona; QUE – quetiapina; RIS – risperidona; SER – sertindol; ZIP – ziprasidona. (*) Estudos multicêntricos; (a) Para extração de dados foram agrupados resultados de Cutler et al (2008); Lavedan et al (2008); Thompson et al (2010); Volpi et al (2009); (b) Foram agrupados resultados de Harvey et al (2011) e Potkin et al (2011); (c) Foram agrupados resultados dos estudos de Harvey et al (2013), Loebel et al (2013) e Loebel et al (2014); (d) O estudo de Potkin et al (2008) apresenta dados de três ensaios clínicos e por isso foi subdividido em (1), (2), (3); (e) Pontuação obtida na escala de Jadad para avaliação da qualidade do estudo; (f) Valores apresentados como média e desvio padrão (SD); (g) Dado apresentado como faixa de valor (range); (h) Dado apresentado apenas como média.

5.1.1 Network de comparações

Tendo por base os estudos que foram encontrados na revisão sistemática, foi possível elaborar uma rede (*network*) das comparações diretas existentes entre os fármacos entre si e o placebo (FIGURA 17), o que possibilitou uma melhor visualização do panorama atual da pesquisa clínica (em termos de quantidade de estudos existentes) e serviu para delinear as meta-análises diretas e indiretas. Na figura abaixo, os nove fármacos destacados em verde são os da nossa busca inicial (novos), e os em azul são outros antipsicóticos acrescentados à rede por representarem braços dos ECRs incluídos. A espessura das linhas traçadas que une dois pontos corresponde à quantidade de estudos encontrados que comparam as intervenções, enquanto que o tamanho dos círculos refere-se, proporcionalmente, ao tamanho da população (número de pacientes) que utilizaram aquela comparação.

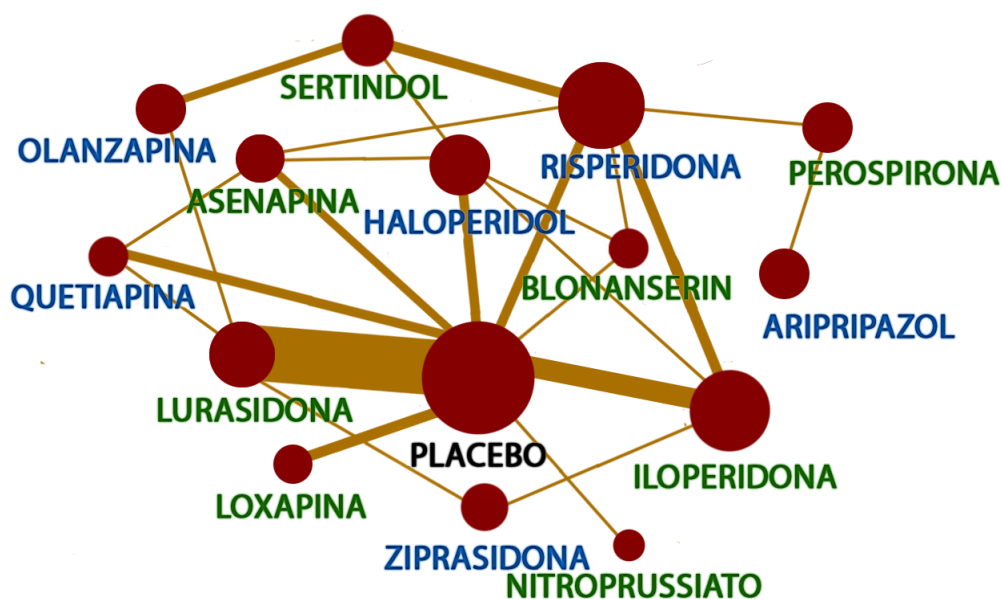


FIGURA 17 – NETWORK DAS COMPARAÇÕES DIRETAS
FONTE: O Autor (2015)

Cabe destacar que, nos estudos encontrados referentes aos novos fármacos, o sertindol e a perospirona não apresentam comparação com placebo, somente com controle positivo – ao contrário dos demais – e que os fármacos asenapina, blonanserin, iloperidona e lurasidona apresentam comparações com controles negativo (placebo) e positivo (outros

medicamentos antipsicóticos já bem estabelecidos a citar: aripiprazol, haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona). Vale ressaltar ainda que todos estes fármacos (aqueles previamente selecionados para revisão sistemática e esses provindos das comparações diretas) fizeram parte, quando possível, das análises estatísticas por MTC.

5.1.2 Avaliação da qualidade metodológica por Jadad

O instrumento de avaliação de Jadad tem como objetivo verificar a qualidade metodológica apresentada por um estudo, conferindo-lhe, assim, uma pontuação (0-5) de acordo com seus quesitos de randomização, cegamento e descrição de perdas e exclusão (JADAD, 1996). Nenhum ensaio clínico obteve pontuação inferior a 3 na avaliação da qualidade metodológica por Jadad, sendo então considerados de moderada a boa qualidade. A média dos valores dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi de 3,48. Todos os estudos foram randomizados, apesar de poucos deles descreverem corretamente o processo de randomização. Somente um estudo não foi duplamente cegado (Takekita et al., 2013) e poucos foram os estudos que descreveram o processo e manutenção do cegamento. A maioria dos ensaios pontuou no quesito descrição de perdas e exclusão por apresentar tais dados. A pontuação completa para cada estudo está apresentada no Apêndice 5.

5.1.3 Avaliação do risco de viés

Com base nas recomendações da Colaboração Cochrane e através da ferramenta disponível pela mesma, foi possível elaborar um gráfico de risco de viés dos estudos incluídos. A avaliação do risco de viés é realizada para cada estudo e estima-se a possibilidade de existência de risco de viés baixo, moderado ou alto em seus resultados (FIGURAS 18 e 19).

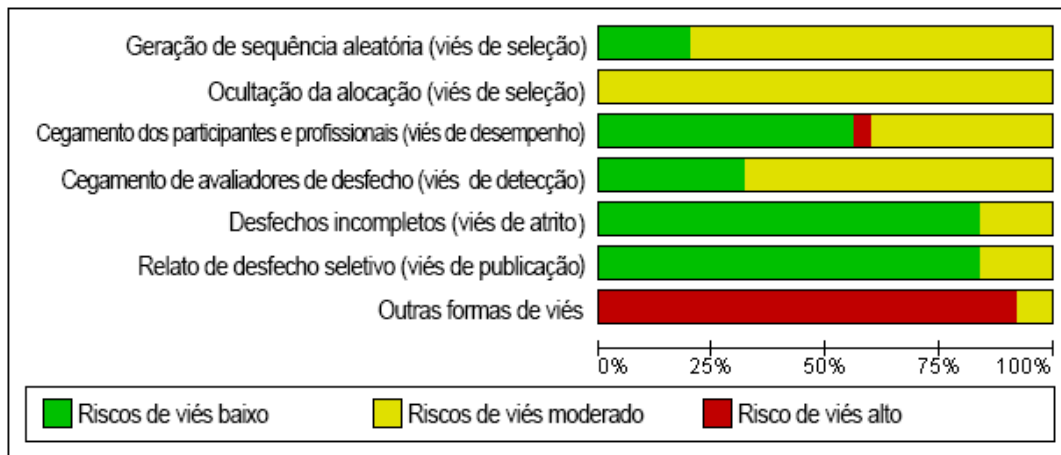


FIGURA 18 – AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE
 FONTE: adaptado pelo Autor (2015)

Estudo	Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Ocultação da alocação (viés de seleção)	Cegamento dos participantes e profissionais (viés de desempenho)	Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção)	Desfechos incompletos (viés de atrito)	Relato de desfecho seletivo (viés de publicação)	Outras fontes de viés
Allen 2011	?	?	?	+	+	+	-
Azolin 2006	?	?	?	+	+	+	-
Chapel 2013	?	?	?	?	?	?	-
Culler 2008	+	?	?	?	+	+	-
Ernst/Nielsen 2014	?	?	?	?	?	?	-
Gallagher 2007	?	?	?	?	+	+	-
Garcia 2009	+	?	?	?	+	+	-
Hallak 2013	?	?	?	?	?	?	-
Harvey 2011	+	?	?	+	+	+	-
Harvey 2013	?	?	?	+	+	+	-
Kane 2010	?	?	?	?	+	+	-
Kane 2011	?	?	?	?	+	+	-
Kwon 2012	?	?	?	?	+	+	-
Lessem 2011	?	?	?	?	+	+	-
Melzer 2011	?	?	?	?	+	+	-
Nakanamura 2009	?	?	?	?	+	+	-
Nasrallah 2013	?	?	?	?	+	+	-
Ogasa 2013	?	?	?	?	+	+	-
Okugawa 2009	+	?	?	?	+	+	-
Potkin 2007	+	?	?	?	+	+	-
Potkin 2008 (1)	?	?	?	?	+	+	-
Potkin 2008 (2)	?	?	?	?	+	+	-
Potkin 2008 (3)	?	?	?	?	+	+	-
Takemita 2013	?	?	?	?	+	+	-
Yang 2010	?	?	?	?	+	+	-

FIGURA 19 – AVALIAÇÃO COMPLETA DO RISCO DE VIÉS PELA COCHRANE APRESENTADA PARA CADA UM DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA
 FONTE: adaptado pelo Autor (2015)

NOTA: Para cada domínio desta ferramenta (linha) os estudos (colunas) obtiveram uma resposta positiva quando cumpriam o quesito do domínio (círculos em verde), negativa quando não cumpriam os quesitos (círculos em vermelho) ou não foram encontradas referências ou as mesmas não foram completamente claras no estudo para um determinado domínio (círculos em amarelo).

De maneira geral, de acordo com a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática, pode-se observar que “outras fontes de viés” foi o domínio que promoveu maior ocorrência de risco de viés considerado alto para quase todos os estudos. Isso se deve aos conflitos de interesse entre pesquisadores e/ou patrocínios e financiamentos proporcionados por indústrias farmacêuticas para elaboração dos protocolos e condução dos respectivos ensaios clínicos. Para os domínios de randomização, alocação e cegamento de desfechos, o risco de viés obtido foi

moderado. Este resultado é justificado pelo fato de que a maioria dos estudos incluídos não explicou nem apresentou detalhes dos processos de randomização ou cegamento e manutenção do sigilo da alocação. Apesar disso, todos os ensaios foram randomizados e somente um não foi cegado duplamente. Nos demais domínios evidenciou-se que a maioria dos estudos apresenta baixo risco de viés, sendo considerados de boa qualidade metodológica.

5.2 META-ANÁLISES

Em função da existência de alguns estudos relativos a cada um dos fármacos pesquisados, foi possível conduzir meta-análises comparando a classe antipsicóticos (qualquer um dos fármacos em estudo) frente ao placebo para os desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade.

5.2.1 Meta-análises de eficácia

Em psiquiatria a quantificação dos sintomas e avaliação da psicopatologia requerem instrumentos multidimensionais capazes de estimar as principais características clínicas, sendo que na esquizofrenia é importante avaliar os sintomas positivos, negativos e outras possíveis dimensões presentes na doença. Nesse sentido, o uso de escalas de avaliação de sintomas é uma maneira de se identificar os resultados obtidos com o tratamento e intervenções (MORTIMER, 2007; DE LIMA, 2007).

Existem diversas escalas e scores utilizados em psiquiatria, o que pode dificultar a análise e comparação de dados entre ensaios clínicos. No entanto, na grande maioria dos estudos publicados, a resposta ao tratamento antipsicótico é avaliada por meio da PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) e CGI (*Clinical Global Impression*) (ANEXOS 4 e 5). Com essas ferramentas, o paciente é considerado respondedor ao tratamento quando sua

pontuação na escala diminui uma porcentagem pré-estabelecida, geralmente entre 20-50% (ELKIS, 2000; KAYO, 2010).

A escala PANSS foi desenvolvida em 1987 por Kay et al. com o objetivo de suprir a falta de um instrumento com melhor padronização psicométrica para estudar a fenomenologia da esquizofrenia. Esta escala é constituída por 30 itens e é dividida em positiva (PANSS-P), negativa (PANSS-N) e psicopatologia geral (PANSS-GP), de acordo com a avaliação dos sinais e sintomas. Por ser constituída por sub-escalas, essa escala é, em geral, designada como escala total PANSS-T (CHAVES; SHIRAKAWA, 1998).

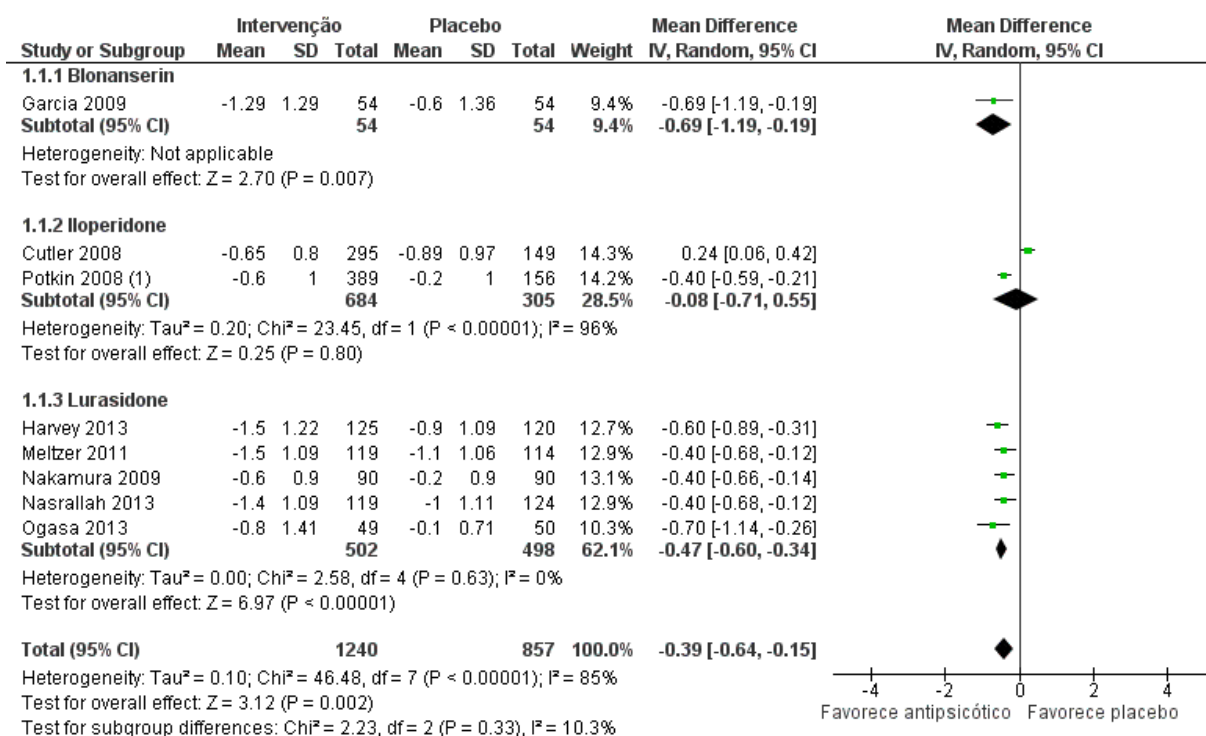
Por sua vez, a escala CGI é uma ferramenta empregada para avaliar a severidade de diversas doenças mentais, bem como as mudanças globais no perfil dos pacientes e respostas terapêuticas. Essa escala é subdividida em três componentes: CGI-S (*Severity Scale*), CGI-E (*Efficacy Index*) e CGI-I (*Improvement Scale*). Esse último refere-se a uma escala de sete pontos que avalia o quanto o paciente melhorou ou piorou em relação ao perfil basal após a intervenção. O componente CGI-E avalia o efeito terapêutico do tratamento sobre a percepção do paciente e a sub-escala de sete pontos CGI-S avalia a gravidade da doença de cada paciente (GUY, 1976; BUSNER; TARGUM, 2007).

Assim, com base nos resultados disponibilizados pelos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática, foi possível elaborar meta-análises de eficácia – baseada em dados contínuos – sendo a medida de efeito as diferenças de médias nos valores (*mean difference*) dos dados basais e após tratamento com antipsicóticos ou placebo para as sub-escalas CGI-S e PANSS-T.

Tanto para a avaliação da escala CGI-S como da escala PANSS-T os estudos foram agrupados de acordo com o fármaco e comparados frente ao placebo (intervenção *versus* placebo). Para a primeira meta-análise GRÁFICO 2), foram incluídos apenas 8 ensaios clínicos uma vez que os demais estudos utilizaram escalas diferentes ou não mensuraram este desfecho. Deste modo, foram incluídos 1 estudo para blonanserin (Garcia et al., 2009); 2 ensaios para iloperidona (Cutler et al., 2008; Potkin et al., 2008(1)) e 5 estudos para lurasidona (Harvey et al., 2013; Meltzer et al., 2011; Nakamura et al., 2009; Nasrallah et al., 2013; Ogasa et al., 2013), totalizando n=1855. Na meta-análise

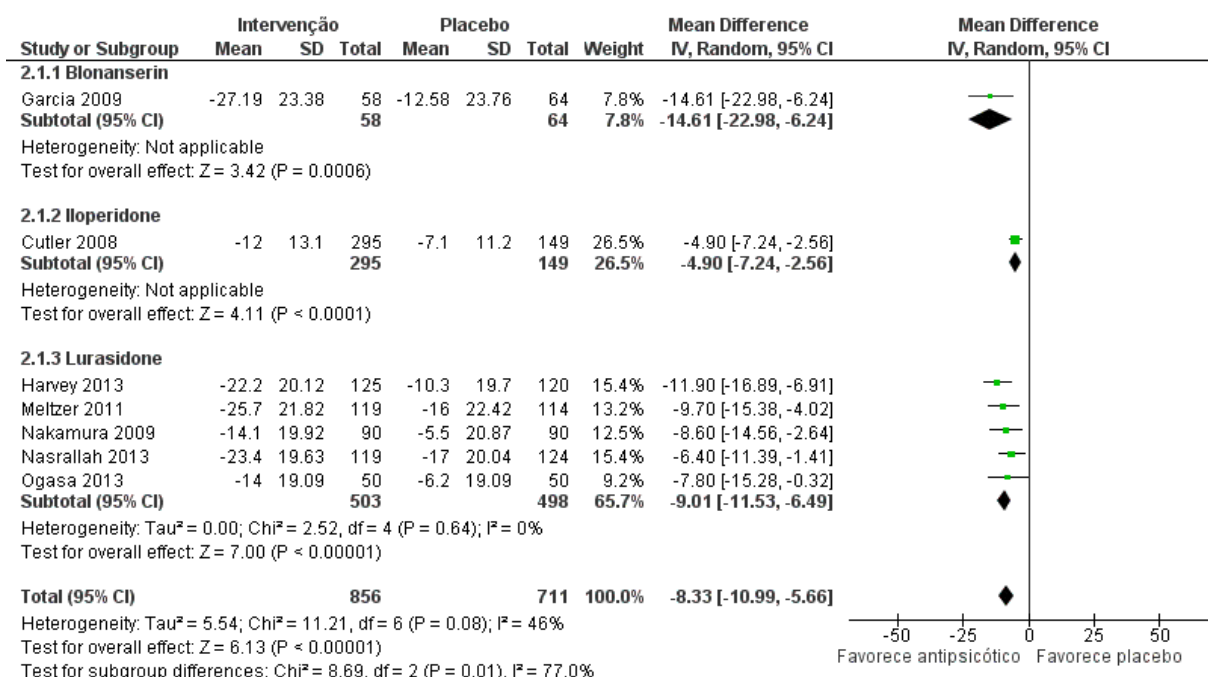
da escala PANSS (GRÁFICO 3) foram incluídos os mesmos estudos, exceto o de Potkin et al., 2008 por este não conter dados suficientes para tal desfecho. Com isso, o total de 7 estudos contabilizou 1562 pacientes.

GRÁFICO 2 – EFICÁCIA DOS ANTIPSICÓTICOS: MUDANÇAS NA ESCALA CGI-S



NOTA: Eficácia dos fármacos Blonanserin 5mg/dia; Iloperidona 12 mg/dia; Lurasidona 40-80 mg/dia. CI = confidence interval (intervalo de confiança); IV = inverse variance (inverso da variância).

GRÁFICO 3 – EFICÁCIA DOS ANTIPSICÓTICOS: MUDANÇAS NA ESCALA PANSS-T



NOTA: Eficácia dos fármacos Blonanserin 5mg; Iloperidona 12 mg; Lurasidona 40-80 mg. CI = confidence interval (intervalo de confiança); IV = inverse variance (inverso da variância).

Observa-se que conclusões mais concretas dessas meta-análises só puderam ser tiradas para o fármaco lurasidona que contou com 5 ECRs contra o placebo. Assim, o fármaco lurasidona se mostrou clinicamente mais favorável do que o controle (em todos os estudos mesmo individualmente), demonstrando superioridade em termos de eficácia tanto na escala CGI-S como PANSS-T, com valores de efeito de -0,47 (-0,60; -0,34) e -9,01 (-11,53; -6,49) respectivamente. Ademais, a heterogeneidade (I^2) em ambas meta-análises foi nula, confirmando a homogeneidade entre estudos. Esses dados são importantes em termos clínicos, pois fornecem evidências suficientes para tomadas de decisão em saúde.

Para o blonanserin apenas um estudo versus placebo foi encontrado, não podendo ser realizada uma análise estatística comparativa. Os resultados em termos de eficácia parecem ser promissores para o novo fármaco em ambas as escalas psiquiátricas. Porém, outros estudos são necessários para se confirmar os resultados para este desfecho.

Já para iloperidona, as evidências obtidas foram escassas (apenas um estudo para escala PANSS-T) e um pouco controversas (dois estudos para escala CGI-S). No Gráfico 1, os dados dos estudos de Cutler et al., 2008 e

Potkin et al., 2008 são divergentes (observa-se um I^2 nesse grupo de 96%): enquanto o primeiro tende a favorecer o grupo placebo, o segundo favorece o antipsicótico. Não foram notadas razões clínicas ou metodológicas específicas que justificassem a razão de este estudo contribuir de forma tão expressiva para o alto valor de I^2 observado. Possivelmente isso se deve ao fato de se tratar de uma escala subjetiva cujos resultados dependem também do modo de avaliação dos pacientes e das características intrínsecas de cada grupo de indivíduos. Ademais, foi constatado que a pequena quantidade de estudos encontrados passíveis de serem utilizados na meta-análise pode ser considerado um fator limitante.

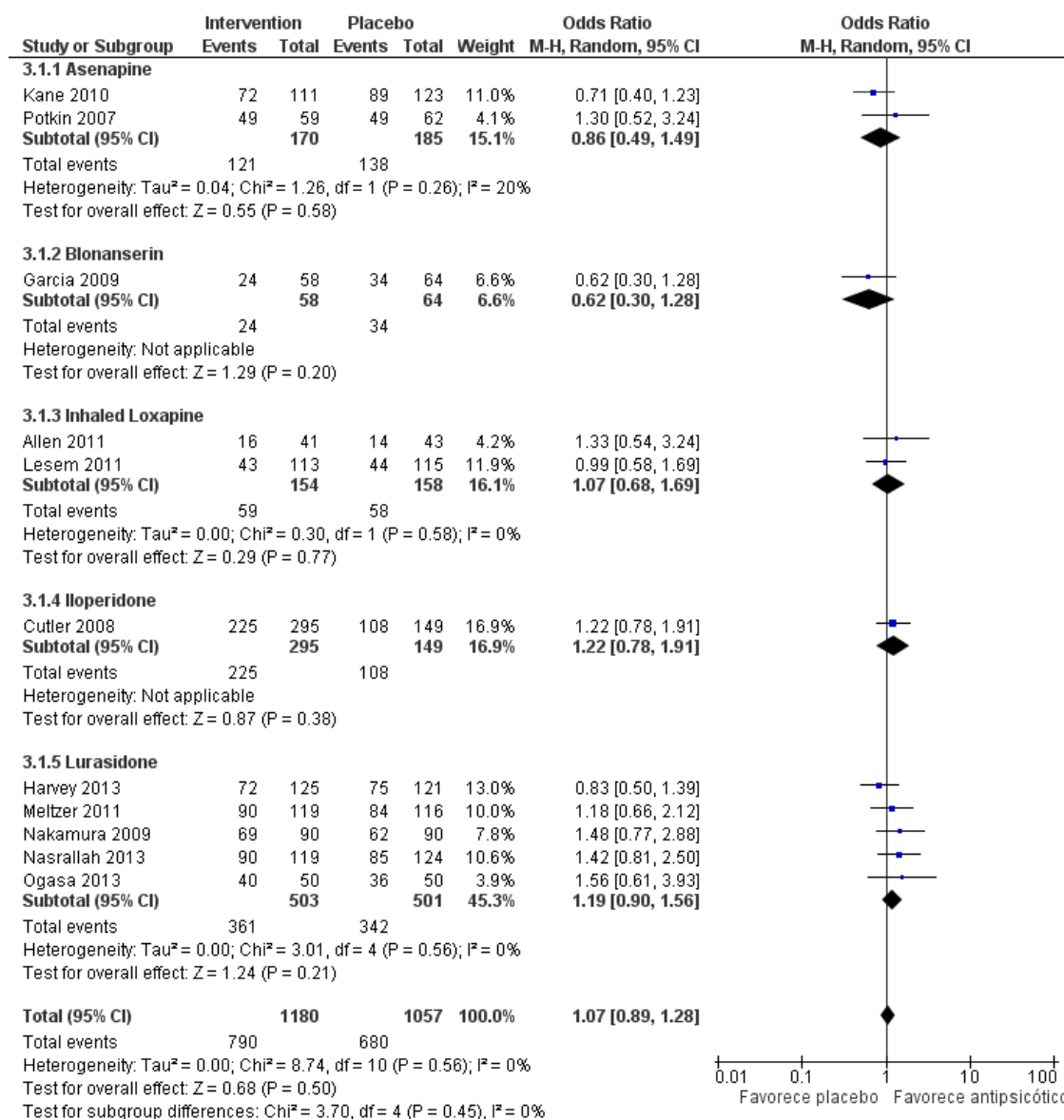
Sabe-se que a necessidade de estudos com placebo está relacionada às altas taxas de resposta desse grupo, especialmente em psiquiatria. Na esquizofrenia crônica essas taxas podem variar de 20-50%. Este fato pode estar relacionado aos efeitos estatísticos e efeitos não específicos do tratamento (tais como alívio, contato com profissionais e informação educacional sobre a doença), além da natural expectativa de médicos e pacientes quanto ao novo tratamento. Ademais, fatores como inclusão na amostra de pacientes com algum tipo de viés do ponto de vista clínico (exemplo: pacientes refratários) ou uso inadequado dos tratamentos e maneira de condução do estudo pode contribuir para divergências entre os grupos de pacientes de um estudo (ELKIS; GATTAZ, 2000; STANG et al., 2005). Tudo isso pode influenciar os resultados de meta-análises, como foi observado nos gráficos acima.

No entanto, de maneira geral, as meta-análises de eficácia demonstraram que com o uso de antipsicóticos, houve uma redução maior nos valores das escalas psiquiátricas CGI-S e PANSS-T, ou seja, o paciente obteve melhor resposta com estas intervenções comparadas ao uso de placebo. Isso contribui para o fato de que o tratamento farmacológico de pacientes com esquizofrenia deve ser feito, imprescindivelmente, mediante o uso de antipsicóticos (SHIRAKAWA, 2000; NICOLINO et al., 2011). Porém, aparte da lurasidona, os demais fármacos (blonanserin e iloperidona) devem ser mais investigados em termos de eficácia já que faltam dados suficientes para estabelecer sua superioridade.

5.2.2 Meta-análises de segurança

Para o desfecho de segurança foi possível comparar os antipsicóticos com o controle negativo (placebo) a partir de dados dicotômicos da ocorrência de qualquer evento adverso (número de eventos) sendo a medida de efeito *odds ratio*. Como método estatístico de análise foi utilizado o Inverso da Variância (GRÁFICO 4).

GRÁFICO 4 – SEGURANÇA DOS ANTIPSIKÓTICOS: INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS



NOTA: Segurança dos fármacos Asenapina 5mg; Blonanserin 5mg; Iloperidona 12 mg; Loxapina Inalável 10 mg; Lurasidona 40-80 mg. CI = confidence interval (intervalo de confiança); IV = inverse variance (inverso da variância).

Os estudos incluídos nessa comparação (n=2237) somaram 11, sendo Kane et al., 2010; Potkin et al., 2007 (ambos para o fármaco asenapina); Garcia et al., 2009 (referente ao blonanserin); Allen et al., 2011 e Lesem et al., 2011 (para loxapina inalável); Cutler et al., 2008 (referente à iloperidona) e Harvey et al., 2013; Meltzer et al., 2011; Nakamura et al., 2009; Nasrallah et al., 2013 e Ogasa et al., 2013 referentes à lurasidona.

Com isso, foi possível obter meta-análises sem diferenças estatísticas entre as intervenções asenapina, loxapina inalável e lurasidona, todas contra o placebo, com valores de efeito de 0,86 (0,49-1,49); de 1,07 (0,68-1,69); de 1,19 (0,90-1,56), respectivamente. A heterogeneidade para estas análises foi nula ou baixa (I^2 não foi superior a 20%).

Para os fármacos blonanserin e iloperidona, novamente representados por apenas um estudo cada, não foi possível realizar a análise estatística para retirada de conclusões, apesar de ambas as intervenções apresentarem incidência de eventos adversos semelhante ao placebo nos estudos.

Isso evidencia que tanto o uso das recentes intervenções asenapina, loxapina inalável e lurasidona, como uso do placebo não se mostraram diferentes em relação à ocorrência de qualquer evento adverso nos estudos comparados.

Entretanto, vale lembrar que estas intervenções não são isentas de eventos adversos e que talvez o reporte feito pelos resultados dos ensaios clínicos seja daqueles eventos ou reações mais brandas e comuns e somente a curto prazo, uma vez que os ECRs obtidos não apresentam uma duração de tratamento e avaliação superior a 3 meses.

Por isso, foram elaboradas também meta-análises (TABELA 6) com os principais eventos adversos reportados (individualmente) nos ECRs (alocados como 15 subgrupos de eventos, incluindo acatisia, agitação, cefaleia, ganho de peso, parkinsonismo, sedação, entre outros) comparando-se placebo frente a qualquer um dos antipsicóticos em estudo a fim de verificar em quais eventos houve diferença estatística significativa a favor de algum dos tratamentos.

TABELA 6 – META-ANÁLISE DOS PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS COMPARADOS ENTRE ANTIPSICÓTICOS E PLACEBO

EVENTO ADVERSO	COMPARAÇÃO	NÚMERO ESTUDOS [#]	VALOR DE EFEITO OR (IC 95%)	VALOR DE p	I ²
Acatisia	Asenapina versus Placebo	1	2,81 (0,93-8,46)	-	-
	Blonanserin versus Placebo	1	2,77 (0,62-12,45)	-	-
	Lurasidona versus Placebo	3	13,22 (3,71-47,08)	<0,0001*	0%
Agitação	Asenapina versus Placebo	2	0,71 (0,39-1,30)	0,27	0%
	Blonanserin versus Placebo	1	1,24 (0,39-3,92)	-	-
	Iloperidona versus Placebo	1	1,27 (0,39-4,13)	-	-
	Loxapina inalável versus Placebo	1	0,12 (0,01-1,10)	-	-
	Lurasidona versus Placebo	3	1,18 (0,35-3,95)	0,79	75% [‡]
Ansiedade	Asenapina versus Placebo	2	1,27 (0,62-2,62)	0,51	0%
	Blonanserin versus Placebo	1	0,42 (0,11-1,62)	-	-
	Lurasidona versus Placebo	3	1,23 (0,75-4,27)	0,75	73% [‡]
Aumento de prolactina	Lurasidona versus Placebo	2	2,30 (1,27-4,17)	0,006*	0%
Aumento de secreção salivar	Lurasidona versus Placebo	2	3,63 (0,32-40,58)	0,30	22%
Cefaléia	Blonanserin versus Placebo	1	0,45 (0,10-2,09)	-	-
	Asenapina versus Placebo	2	0,55 (0,30-1,01)	0,05	0%
	Loxapina inalável versus Placebo	2	0,48 (0,04-5,47)	0,55	76% [‡]
	Lurasidona versus Placebo	5	0,98 (0,72-1,32)	0,87	0%
Ganho de peso	Blonanserin versus Placebo	1	0,69 (0,12-3,38)	-	-
	Iloperidona versus Placebo	1	6,34 (1,91-21,00)	-	-
	Lurasidona versus Placebo	3	1,24 (0,27-5,75)	0,79	69% [‡]
Hipocinesia	Lurasidona versus Placebo	3	4,36 (1,96-9,66)	0,0003*	0%
Nausea	Lurasidona versus Placebo	5	2,28 (1,39-3,75)	0,001*	10%
Parkinsonismo	Asenapina versus Placebo	1	1,53 (0,58-4,02)	-	-
	Blonanserin versus Placebo	1	1,78 (0,08-27,31)	-	-
	Lurasidona versus Placebo	3	8,74 (2,69-28,36)	0,0003*	0%

FONTE: o Autor (2015). NOTA: Valores de p<0,05 são estatisticamente significativos e estão assinalados com (*). [#]Quantidade de estudos em cada subgrupo de análise. [‡] Valores assinalados de I² foram altos (>50%). Análises de sensibilidade foram conduzidas quando possível.

TABELA 6 (CONTINUAÇÃO) – META-ANÁLISE DOS PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS COMPARADOS ENTRE ANTIPSICÓTICOS E PLACEBO

EVENTO ADVERSO	COMPARAÇÃO	NÚMERO ESTUDOS [#]	VALOR DE EFEITO OR (IC 95%)	VALOR DE p	I ²
Sedação	Asenapina versus Placebo	2	1,52 (0,74-3,12)	0,26	0%
	Blonanserin versus Placebo	1	2,88 (0,35-23,49)	-	-
	Iloperidona versus Placebo	1	1,69 (0,35-3,34)	-	-
	Loxapina inalável versus Placebo	2	1,29 (0,72-2,29)	0,39	0%
	Lurasidona versus Placebo	5	2,50 (1,51-4,14)	0,0004*	0%
Sintomas extrapiramidais	Lurasidona versus Placebo	2	10,38 (2,00-50,90)	0,005*	0%
Tontura	Lurasidona versus Placebo	4	1,54 (0,64-3,69)	0,34	1%
Vômito	Asenapina versus Placebo	2	1,35 (0,58-3,13)	0,49	0%
	Loxapina inalável versus Placebo	1	0,33 (0,05-2,00)	-	-
	Lurasidona versus Placebo	5	1,40 (0,88-2,24)	0,15	0%

FONTE: o Autor (2015). NOTA: Valores de $p < 0,05$ são estatisticamente significativos e estão assinalados com (*). [#]Quantidade de estudos em cada subgrupo de análise. [‡] Valores assinalados de I^2 foram altos (>50%). Análises de sensibilidade foram conduzidas quando possível.

O fármaco lurasidona foi, novamente, aquele que apresentou mais ECRs comparáveis. Não foi possível estimar apropriadamente o efeito para as comparações blonanserin versus placebo ou iloperidona versus placebo, pois estes fármacos apresentaram cada um, apenas um ECR.

Diferente do que se observou na meta-análise de incidência de qualquer evento adverso (GRÁFICO 4), aqui foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para a comparação lurasidona/placebo nos desfechos de incidência de acatisia, aumento dos níveis de prolactina, hipocinesia, náusea, parkinsonismo, sedação e sintomas extrapiramidais. Em todos os casos o fármaco favoreceu o aparecimento destes eventos adversos, sendo que estes resultados servem de alerta para profissionais de saúde. Para as demais meta-análises não foram observadas diferenças estatísticas entre fármacos e placebo.

Vale notar ainda que, em alguns subgrupos, as meta-análises apresentaram alta heterogeneidade nomeadamente em: agitação, ansiedade,

cefaleia e ganho de peso, o que provocou um aumento nos valores de I^2 (>50%). Entretanto, existem algumas variáveis independentes que podem influenciar nesse resultado de inconsistência. As diferenças podem ser atribuídas, provavelmente, àquelas inerentes a cada um dos estudos, relativas ao tamanho e características da população e número de eventos relatados, condução do ensaio e modo de avaliação e caracterização dos eventos adversos, sendo alguns deles subjetivos e comuns. Nos desfechos de agitação e ansiedade para a meta-análise de lurasidona versus placebo, a retirada hipotética do estudo de Harvey et al., 2013 reduziu valor de I^2 para 0% e 36%, respectivamente. Já para o desfecho de ganho de peso, a retirada do estudo de Meltzer et al., 2011 faz com que o I^2 se torne nulo.

De maneira geral, os dados obtidos principalmente em relação à lurasidona corroboram com o que já foi relatado na literatura em relação aos antipsicóticos cujo mecanismo de ação se baseia no bloqueio direto ou indireto de receptores D2 na via nigroestriatal (HALBREICH et al., 2003; HORACEK et al., 2006).

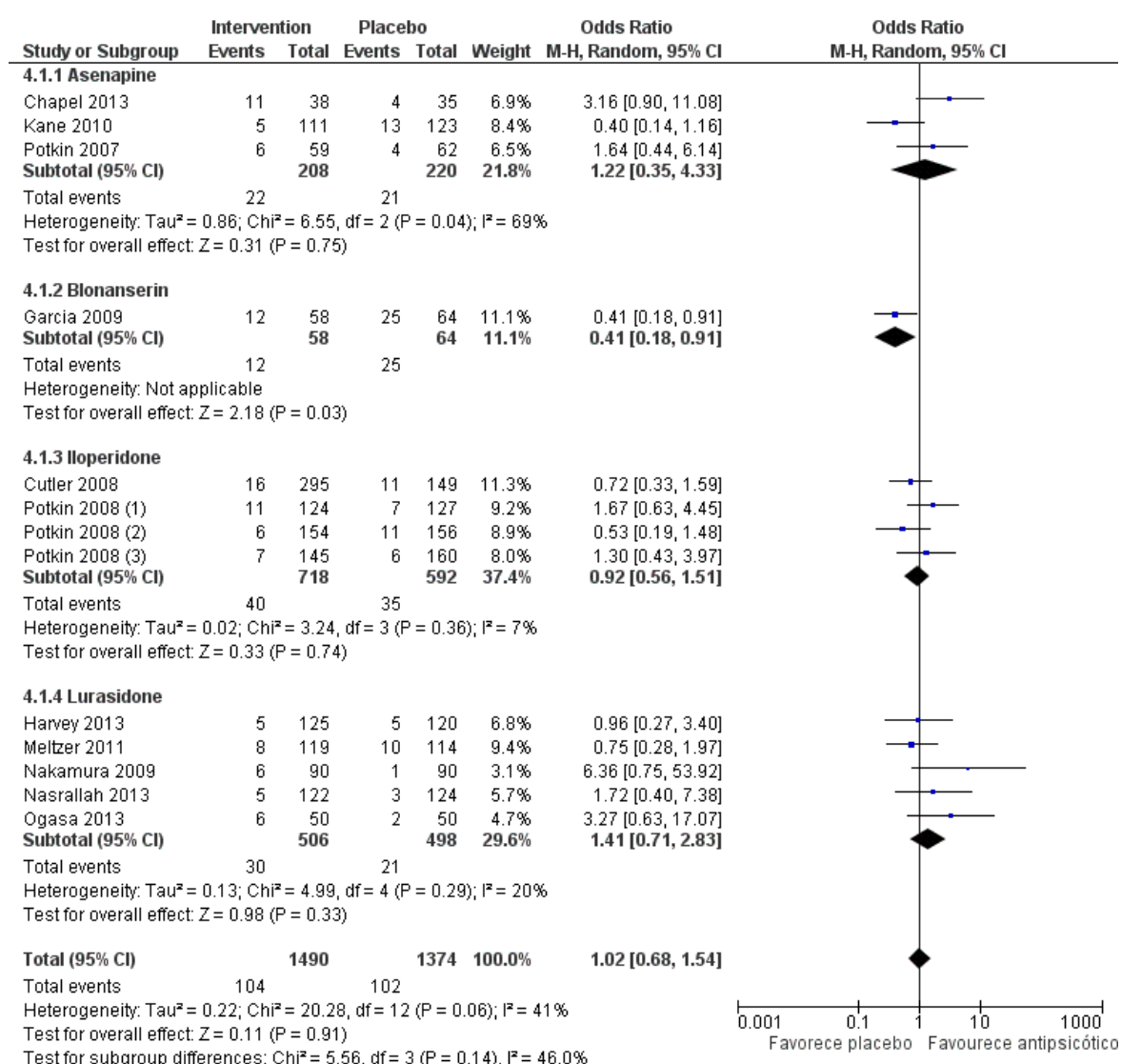
Em tese, como o foco são os antipsicóticos mais recentes (segunda geração), e sabendo que estes têm a capacidade de promover a sua ação em doses que não produzam, de modo significativo, sintomas extrapiramidais e hiperprolactinemia (NIELSEN; NIELSEN, 2009; MILLER, 2009), o aparecimento destes eventos não era tão esperado. Mesmo assim, deve-se levar em consideração alguns fatores. A população em estudo foi comparada somente ao placebo e não a outros antipsicóticos atípicos por exemplo. Com isso, é normal que haja uma maior incidência de eventos adversos específicos (ou seja, mais relacionados aos mecanismos de ação neurológica destes fármacos) no grupo da intervenção.

Mais ensaios que avaliem especificamente a incidência desses eventos adversos são necessários para fundamentar melhor o uso dos novos antipsicóticos.

5.2.3 Meta-análises de tolerabilidade

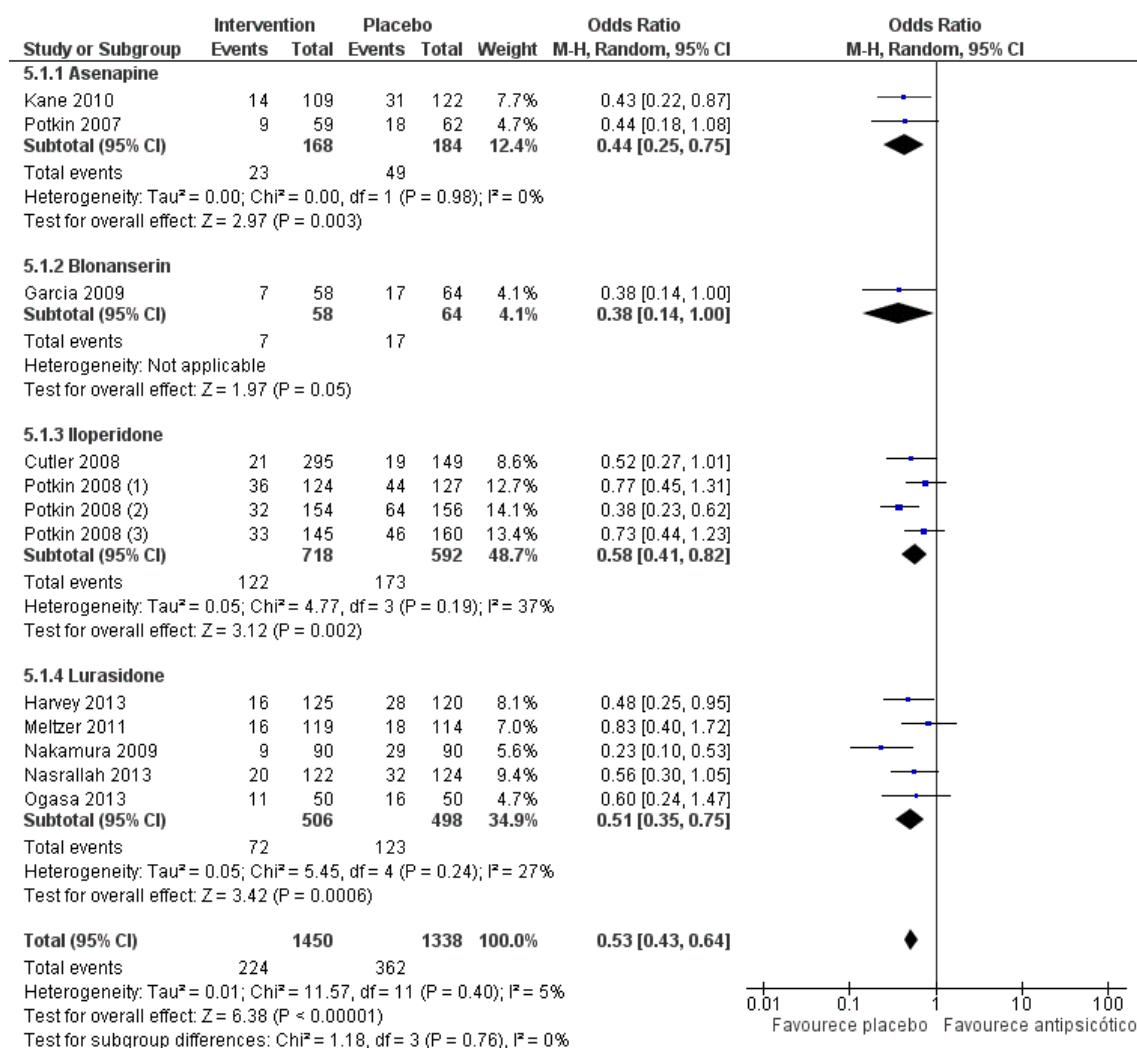
Com os resultados extraídos dos ECRs incluídos na revisão sistemática, foram elaborados também duas meta-análises relacionadas à tolerabilidade do tratamento, sendo os desfechos mensurados: descontinuação causada por evento adverso (GRÁFICO 5) e descontinuação do tratamento relacionada à falha terapêutica ou ineficácia (GRÁFICO 6).

GRÁFICO 5 – DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS



NOTA: Dados de descontinuação dos fármacos Asenapina 5mg; Blonanserin 5mg; Iloperidona 10-16 mg; Lurasidona 40-80 mg. CI = confidence interval (intervalo de confiança); IV = inverse variance (inverso da variância).

GRÁFICO 6 – DESCONTINUAÇÃO POR FALHA TERAPÊUTICA



NOTA: Dados de descontinuação dos fármacos Asenapina 5mg; Blonanserin 5mg; Iloperidona 10-16 mg; Lurasidona 40-80 mg. CI = confidence interval (intervalo de confiança); IV = inverse variance (inverso da variância).

Na meta-análise representada pelo GRÁFICO 5 foi possível comparar dados da asenapina, iloperidona e lurasidona *versus* placebo, sendo que em nenhum deles houve diferença estatisticamente significativa, sendo os valores de OR de 1,22 (0,35-4,33); de 0,92 (0,56-1,51) e 1,41 (0,71-2,83), respectivamente. Blonanserin contou apenas com um estudo. O número total de pacientes incluídos foi de 2864.

Somente a comparação asenapina/placebo demonstrou heterogeneidade elevada ($I^2=69\%$), sendo o estudo de Kane et al., 2010 o responsável por essa divergência, sendo que as próprias características de

condução e avaliação deste desfecho podem ser as justificativas dessa desse elevado valor. A retirada hipotética deste estudo reduziu o I^2 para 0%.

Já com relação aos casos de descontinuação por falha terapêutica (GRÁFICO 6), foi observado que houve um favorecimento ao placebo em algumas comparações, representando que o uso do controle negativo é mais propício a ineficácia terapêutica na população em questão ($n= 2788$).

Os valores de OR encontrados foram de 0,44 (0,25-0,75) para asenapina *versus* placebo; 0,58 (0,41-0,82) para iloperidona *versus* placebo; e 0,51 (0,35-0,75) para lurasidona *versus* placebo. Em todos os casos a heterogeneidade se manteve baixa ou moderada, sendo considerada relacionada intrinsecamente a condução e populações dos próprios estudos.

Este fator contribui para os dados de eficácia e tolerabilidade dos antipsicóticos mais novos com destaque para estes últimos quatro supracitados.

Apesar da variedade de fármacos disponíveis para o tratamento da esquizofrenia, os desfechos esperados nem sempre são alcançados, em parte porque muitos pacientes não aderem ao tratamento ou observam-se altas taxas de descontinuação, fato este intimamente ligado às recaídas, hospitalizações e aumento das taxas de suicídio (LEUCHT et al., 2012; GOTZSCHE; YOUNG, 2015). Por esta razão, torna-se importante o controle da doença com intervenções adequadas ao paciente, congruentes à indicação terapêutica, e que apresentem bom perfil para aceitação por parte do paciente, como pode ser observado nas meta-análises de descontinuações supracitadas.

5.3 MTCS DOS ANTIPSIÓTICOS

A partir da rede de comparações formada (*network*) e levando em consideração que foram encontrados poucos estudos referentes a cada um dos fármacos pesquisados – o que limitou às meta-análises diretas a comparações somente com o placebo –, optou-se também por elaborar MTC a fim de comparar resultados diretos, indiretos e mistos entre os estudos para os principais desfechos clínicos em esquizofrenia e subsidiar comparações com

as meta-análises diretas supracitadas. Essas comparações são oriundas de método estatístico, utilizando-se um comparador comum da rede formada e fornece estimativas do efeito de cada intervenção uns em relação aos outros, quer terem sido ou não diretamente comparados nos ensaios clínicos (DIAS et al., 2010). Assim, serão evidenciadas a seguir, as análises de consistência e *node splitting* (inconsistência) de cada MTC, juntamente com um ranqueamento dos fármacos para estabelecer a melhor terapia.

5.3.1 MTC de eficácia

Com relação ao desfecho de eficácia, foi elaborada uma MTC de alterações na escala PANSS-T por esta se tratar de uma escala mais específica utilizada em esquizofrenia. O QUADRO 2 reporta os resultados obtidos na análise de consistência e demonstra o efeito global para cada comparação entre antipsicóticos apresentados em *mean difference* e Intervalos de Credibilidade (ICr). Além do placebo, os fármacos que fizeram parte destas análise incluíram 6 daqueles utilizados na revisão sistemática e meta-análise (asenapina, blonanserin, iloperidona, lurasidona, perospirona e sertindol), sendo integradas, também, as comparações indiretas e mistas com outros 6 medicamentos cujos dados estavam presentes nos ECRs avaliados: aripiprazol, haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona.

Assim, foi encontrada diferença estatisticamente significativa para o desfecho de mudança na escala favorecendo os tratamentos asenapina, blonanserin, haloperidol, iloperidona, lurasidona, olanzapina, quetiapina, risperidona, sertindol e ziprasidona, todos frente ao placebo. Somente o aripiprazol e perospirona não se mostraram superiores ao controle para este desfecho. Além disso, os fármacos haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona e sertindol mostraram-se mais favoráveis em comparação ao novo fármaco iloperidona. Já a asenapina e o sertindol se mostraram superiores ao antipsicótico atípico ziprasidona.

Ademais, por meio da técnica de MTC de combinação de comparações diretas e indiretas, é possível estimar probabilisticamente, um ranqueamento

entre os antipsicóticos analisados para esse desfecho (QUADRO 3), que exhibe a probabilidade de cada fármaco de ser a melhor ou pior terapia. No caso, observou-se que a quetiapina, seguida da asenapina e sertindol apresentaram maior probabilidade de ser o melhor tratamento (maior eficácia) quanto a este desfecho, com valores de 61%, 30% e 26% respectivamente. Já o aripiprazol (46%), perospirona (39%) e placebo (43%) apresentaram-se como os prováveis piores tratamentos para redução dos valores na escala PANSS-T.

ARI	14,09 (-1,85, 29,89)	8,41 (-7,46, 24,85)	11,81 (-3,59, 27,84)	5,68 (-9,70, 21,13)	8,96 (-6,57, 24,77)	12,40 (-3,41, 28,26)	1,76 (-4,86, 8,57)	1,30 (-13,88, 16,52)	16,73 (-0,22, 33,74)	11,50 (-3,49, 26,43)	13,42 (-2,00, 28,93)	6,43 (-9,48, 22,50)
	ASE	-5,74 (-13,75, 2,42)	-2,32 (-9,02, 5,23)	-8,55 (-14,50, -2,36)	-5,15 (-11,57, 1,27)	-1,76 (-9,28, 6,08)	-12,34 (-26,95, 2,04)	-12,84 (-18,35, -7,25)	2,63 (-6,42, 11,47)	-2,68 (-8,20, 3,01)	-0,69 (-7,82, 6,51)	-7,61 (-14,74, -0,43)
		BLO	3,39 (-3,54, 10,75)	-2,80 (-9,51, 3,89)	0,58 (-6,61, 7,59)	4,03 (-4,27, 12,23)	-6,64 (-21,30, 7,88)	-7,12 (-13,44, -0,74)	8,29 (-1,11, 17,86)	3,04 (-3,18, 9,32)	5,04 (-2,73, 12,68)	-1,85 (-9,78, 5,88)
			HAL	-6,21 (-11,34, -1,35)	-2,87 (-8,73, 2,73)	0,59 (-6,84, 7,78)	-10,00 (-24,77, 3,99)	-10,53 (-15,48, -5,98)	4,83 (-3,87, 13,12)	-0,38 (-6,13, 4,91)	1,60 (-5,55, 8,50)	-5,35 (-12,16, 0,99)
				ILO	3,36 (-0,98, 7,64)	6,85 (0,57, 13,00)	-3,87 (-17,68, 9,73)	-4,32 (-7,35, -1,43)	11,09 (3,46, 18,70)	5,86 (2,21, 9,31)	7,88 (2,04, 13,72)	0,94 (-4,18, 5,83)
					LUR	3,44 (-2,62, 9,54)	-7,24 (-21,69, 6,86)	-7,69 (-11,11, -4,36)	7,76 (0,72, 14,88)	2,47 (-1,99, 6,94)	4,49 (-1,47, 10,52)	-2,51 (-7,25, 2,38)
						OLA	-10,71 (-25,13, 3,71)	-11,16 (-16,89, -5,47)	4,29 (-4,61, 13,07)	-0,96 (-6,84, 4,79)	1,06 (-4,30, 6,14)	-5,92 (-12,99, 1,23)
							PER	-0,56 (-14,11, 13,21)	14,96 (-0,59, 30,61)	9,68 (-3,55, 23,07)	11,72 (-2,32, 25,71)	4,70 (-9,61, 19,21)
								PLA	15,48 (8,35, 22,52)	10,16 (7,09, 13,34)	12,18 (6,90, 17,57)	5,21 (0,63, 9,93)
									QUE	-5,28 (-12,84, 2,27)	-3,24 (-12,02, 5,47)	-10,26 (-18,37, -1,95)
										RIS	1,99 (-2,90, 6,83)	-4,93 (-10,40, 0,47)
											SER	-6,94 (-13,88, -0,20)
												ZIP

QUADRO 2 – META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO DE MUDANÇA NOS VALORES DA ESCALA PANSS-T

FONTE: O Autor (2015)

NOTA: Os fármacos são reportados em ordem alfabética. Os valores apresentados correspondem a *mean difference* associada ao seu intervalo de credibilidade (ICr). Para este desfecho, por se tratar de diferenças em uma escala psicométrica (medida contínua), um valor menor que 0 favorece o fármaco que está na LINHA (horizontal). Um valor maior que 0 favorece o fármaco que está na COLUNA (na vertical). Os quadros em destaque apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os fármacos avaliados. ARI – aripiprazol; ASE – asenapina; BLO – blonanserin; HAL – haloperidol; ILO – iloperidona; LUR – lurasidona; OLA – olanzapina; PER – perospirona; PLA – placebo; QUE – quetiapina; RIS – risperidona; SER – sertindol; ZIP – ziprasidona

Fármaco	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	Rank 8	Rank 9	Rank 10	Rank 11	Rank 12	Rank 13
QUE	0,61	0,16	0,09	0,06	0,04	0,02	0,02	0,01	0	0	0	0	0
ASE	0,18	0,3	0,17	0,14	0,09	0,05	0,03	0,02	0,01	0	0	0	0
SER	0,1	0,23	0,26	0,17	0,11	0,07	0,04	0,02	0,01	0	0	0	0
OLA	0,05	0,13	0,18	0,19	0,15	0,13	0,08	0,05	0,02	0,01	0	0	0
HAL	0,03	0,11	0,15	0,15	0,17	0,18	0,11	0,06	0,02	0,01	0	0	0
RIS	0	0,02	0,09	0,18	0,29	0,26	0,11	0,04	0,01	0	0	0	0
BLO	0,01	0,02	0,03	0,05	0,06	0,09	0,17	0,2	0,16	0,13	0,05	0,04	0,01
LUR	0	0	0,01	0,03	0,05	0,13	0,3	0,28	0,12	0,06	0,02	0	0
ZIP	0	0	0	0,01	0,01	0,03	0,06	0,18	0,28	0,24	0,1	0,08	0,01
ILO	0	0	0	0	0	0	0,02	0,07	0,26	0,39	0,13	0,12	0
PLA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,02	0,43	0,16	0,39
PER	0,01	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,03	0,05	0,06	0,08	0,16	0,39	0,14
ARI	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,03	0,04	0,06	0,09	0,21	0,46

QUADRO 3 – RANKING PARA O DESFECHO DE MUDANÇA NA ESCALA PANSS-T

FONTE: O Autor (2015)

ARI – aripiprazol; ASE – asenapina; BLO – blonanserin; HAL – haloperidol; ILO – iloperidona; LUR – lurasidona; OLA – olanzapina; PER – perospirona; PLA – placebo; QUE – quetiapina; RIS – risperidona; SER – sertindol; ZIP – ziprasidona. Os valores são dados em probabilidades de cada tratamento ocupar a posição de 1 a 13. Inicia-se a avaliação de probabilidade do primeiro lugar até o último, sendo que uma vez estabelecida a colocação para um tratamento, o mesmo não pode se repetir para as demais colocações. O primeiro lugar do ranking é o mais eficaz e o último (13^o) é aquele com menor eficácia para o desfecho de mudanças na escala PANSS-T.

Além disso, para determinar a robustez da MTC, foi feita a análise da inconsistência que refere-se à similaridade existente entre as evidências diretas e indiretas obtidas por meio de diferentes fontes para uma mesma comparação. A avaliação destes fatores é primordial para assegurar que os resultados das comparações indiretas e mistas sejam válidos e receberam adequada interpretação (LUMLEY, 2002; DONEGAN et al., 2010). A técnica de *node splitting* é uma forma de avaliar a sensibilidade e foi utilizada para verificar a consistência dos resultados fornecidos pelo tratamento estatístico dos dados nas meta-análises diretas e indiretas (DIAS et al., 2010). Esta técnica fornece um efeito global misto que é a comparação entre os resultados de comparações diretas e indiretas, apresentando o grau de concordância entre os resultados da MTC. Se os valores de p apresentarem-se menores que 0,05 entre as comparações, significa que há inconsistência. O QUADRO 4 a seguir apresenta os resultados das comparações diretas, indiretas, mista (relação entre as meta-análises diretas e indiretas) e o valor de p .

COMPARAÇÃO	EFEITO NA DIRETA	EFEITO NA INDIRETA	EFEITO NA MISTA	VALOR DE P
Blonanserin, Haloperidol	-7,55 (-17,70, 2,40)	-0,73 (-9,37, 7,67)	-3,39 (-10,75, 3,54)	0,26
Blonanserin, Placebo	9,24 (-1,19, 18,97)	6,13 (-0,99, 13,02)	7,12 (0,74, 13,44)	0,57
Blonanserin, Risperidona	-1,65 (-9,90, 6,85)	-4,74 (-14,63, 5,00)	-3,04 (-9,32, 3,18)	0,61
Haloperidol, Iloperidona	4,88 (-1,92, 11,49)	7,00 (1,14, 13,94)	6,21 (1,35, 11,34)	0,61
Iloperidona, Risperidona	-7,48 (-10,43, -4,54)	-1,71 (-6,15, 1,98)	-5,86 (-9,31, -2,21)	0,04*
Iloperidona, Ziprasidona	-0,34 (-7,45, 6,49)	-1,55 (-10,32, 7,20)	-0,94 (-5,83, 4,18)	0,82
Lurasidona, Olanzapina	-3,47 (-11,74, 5,17)	-2,56 (-12,67, 7,65)	-3,44 (-9,54, 2,62)	0,87
Lurasidona, Placebo	7,97 (4,18, 11,75)	6,86 (-0,66, 14,50)	7,69 (4,36, 11,11)	0,77
Lurasidona, Ziprasidona	2,06 (-5,22, 9,52)	2,97 (-4,34, 10,36)	2,51 (-2,38, 7,25)	0,85
Olanzapina, Placebo	12,65 (4,56, 20,93)	10,32 (3,95, 16,69)	11,16 (5,47, 16,89)	0,62
Olanzapina, Sertindola	-1,35 (-7,53, 5,12)	0,02 (-9,95, 10,26)	-1,06 (-6,14, 4,30)	0,8

QUADRO 4 - RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS PELA ANÁLISE DE NODE-SPLITTING PARA O DESFECHO DE EFICÁCIA DA ESCALA DE PANSS-T

FONTE: O Autor (2015)

NOTA: Os valores representados correspondem ao logaritmo do *odds ratio* (OD) associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr) encontrado para cada comparação.

* Um valor de $p < 0,05$ indica significância estatística

O valor da meta-análise direta é diferente do valor da meta-análise indireta, uma vez que esta última aborda tratamentos que nunca foram comparados uns com os outros *head-to-head* (fármaco-fármaco) (A ou B), mas sim a um comparador comum (A+C; B+C). Desta forma, uma comparação de tratamento indireto (entre A+B) pode utilizar os efeitos relativos dos dois tratamentos contra o comparador comum, não sendo, portanto, o efeito absoluto de um tratamento com o outro (JANSEN et al., 2011).

Com base no QUADRO 4, foi encontrada somente uma incoerência nos resultados obtidos por meio da comparação direta com aqueles obtidos indiretamente para as comparações efetuadas entre iloperidona e risperidona ($p=0,04$), tornando-se questionável sua validade. A inconsistência encontrada entre estimativas diretas e indiretas pode ser resultante de muitas causas, como presença de vieses nas comparações diretas, heterogeneidade clinicamente relevante entre ensaios clínicos comparados diretamente e, ainda, pode ser devido ao próprio acaso (SONG et al., 2009).

As características clínicas e metodológicas dos ECRs envolvendo iloperidona (Cutler et al., 2008; Potkin et al., 2008 (1), (2), (3)) foram revistas e não foram encontrados motivos específicos que possam sugerir uma inconsistência, exceto que para as análises o estudo de Potkin et al., 2008 foi

subdividido em três outros (1, 2, 3) sendo estes mais homogêneos entre si e com número amostral inferior ao de Cutler et al., 2008.

Embora saibamos que comparações indiretas são necessárias apenas quando comparações diretas não estão disponíveis, é importante ter em mente que a evidência indireta contribui para o total do corpo de evidências. Os resultados da evidência indireta combinados com a evidência direta podem reforçar a avaliação entre os tratamentos avaliados diretamente (DIAS et al., 2010).

5.3.2 MTC de segurança

Os resultados de MTC com relação à incidência de qualquer evento adverso estão apresentados no QUADRO 5. Além do placebo, os fármacos que fizeram parte desta análise incluíram 5 daqueles utilizados na revisão sistemática e meta-análise direta (asenapina, blonanserin, iloperidona, lurasidona e sertindol), e também, 5 outros fármacos (haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona) cujos resultados advêm das comparações indiretas e mistas presentes nos ECRs avaliados.

Observa-se que foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre blonanserin e haloperidol (OR 0,34 [0,13-0,82]); blonanserin e ziprasidona (OR 0,30 [0,09-0,87]); placebo e ziprasidona (OR 0,45 [0,21-0,47]). Com isso, o blonanserin se mostrou mais seguro, levando ao aparecimento de menos eventos adversos do que haloperidol e ziprasidona. Já a ziprasidona levou a maior incidência de eventos adversos do que o placebo.

De acordo com o ranqueamento dos fármacos (QUADRO 6), blonanserin (68%), asenapina (24%), placebo (34%) apresentam as maiores probabilidades de ocupar as posições finais do ranking, representando terapias mais seguras em relação aos demais. Já o uso da iloperidona (31%) apresenta mais chances de estar relacionada a eventos adversos em esquizofrenia.

ASE	1,58 (0,59, 4,68)	0,53 (0,23, 1,28)	0,47 (0,14, 1,70)	0,81 (0,34, 2,03)	0,61 (0,22, 1,87)	1,06 (0,52, 2,32)	0,89 (0,28, 3,09)	0,72 (0,28, 1,85)	0,57 (0,21, 1,67)	0,48 (0,17, 1,46)
	BLO	0,34 (0,13, 0,82)	0,30 (0,08, 1,10)	0,51 (0,19, 1,34)	0,39 (0,13, 1,16)	0,67 (0,28, 1,62)	0,56 (0,16, 1,99)	0,45 (0,18, 1,06)	0,36 (0,13, 1,01)	0,30 (0,09, 0,97)
		HAL	0,89 (0,27, 2,97)	1,53 (0,67, 3,50)	1,16 (0,41, 3,24)	2,02 (1,01, 4,05)	1,66 (0,52, 5,43)	1,35 (0,54, 3,36)	1,08 (0,42, 2,80)	0,91 (0,32, 2,56)
			ILO	1,72 (0,61, 4,67)	1,28 (0,37, 4,42)	2,26 (0,85, 5,92)	1,87 (0,50, 6,93)	1,50 (0,43, 5,33)	1,21 (0,33, 4,32)	1,03 (0,37, 2,69)
				LUR	0,75 (0,32, 1,77)	1,30 (0,83, 2,12)	1,09 (0,43, 2,76)	0,88 (0,35, 2,17)	0,71 (0,28, 1,84)	0,59 (0,27, 1,27)
					OLA	1,73 (0,78, 4,03)	1,43 (0,43, 4,87)	1,17 (0,44, 3,10)	0,94 (0,40, 2,18)	0,78 (0,26, 2,31)
						PLA	0,83 (0,33, 2,10)	0,68 (0,30, 1,49)	0,54 (0,22, 1,27)	0,45 (0,21, 0,97)
							QUE	0,81 (0,23, 2,75)	0,65 (0,18, 2,30)	0,55 (0,17, 1,77)
								RIS	0,80 (0,41, 1,62)	0,68 (0,22, 2,04)
									SER	0,84 (0,27, 2,68)
										ZIP

QUADRO 5 – META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS

FONTE: O Autor (2015)

NOTA: Os fármacos são reportados em ordem alfabética. Os valores apresentados correspondem ao *odds ratio* associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr). Um valor de OR maior do que 1 demonstra que o fármaco que está na COLUNA (horizontal) é mais seguro. Um valor de OR menor do que 1 evidencia que o fármaco que está na LINHA (na horizontal) é mais seguro. Os quadros em destaque apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os fármacos avaliados. ASE – asenapina; BLO – blonanserin; HAL – haloperidol; ILO – iloperidona; LUR – lurasidona; OLA – olanzapina; PLA – placebo; QUE – quetiapina; RIS – risperidona; SER – sertindol; ZIP – ziprasidona

Fármaco	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	Rank 8	Rank 9	Rank 10	Rank 11
ILO	0,31	0,2	0,13	0,1	0,08	0,06	0,05	0,03	0,02	0,02	0,01
ZIP	0,24	0,24	0,16	0,12	0,09	0,07	0,04	0,02	0,01	0,01	0
SER	0,13	0,15	0,16	0,16	0,14	0,1	0,07	0,05	0,03	0,02	0,01
OLA	0,08	0,11	0,15	0,16	0,15	0,12	0,09	0,06	0,04	0,03	0,01
HAL	0,16	0,18	0,2	0,15	0,12	0,09	0,05	0,03	0,01	0,01	0
RIS	0,04	0,06	0,09	0,13	0,15	0,15	0,12	0,11	0,08	0,06	0,01
LUR	0	0,01	0,03	0,07	0,12	0,17	0,24	0,19	0,1	0,04	0,01
QUE	0,03	0,04	0,06	0,07	0,08	0,1	0,12	0,13	0,12	0,15	0,11
PLA	0	0	0	0	0,01	0,03	0,08	0,19	0,34	0,29	0,06
ASE	0,01	0,01	0,03	0,04	0,06	0,08	0,11	0,14	0,18	0,24	0,1
BLO	0	0	0	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05	0,07	0,15	0,68

QUADRO 6 – RANKING PARA O DESFECHO DE APARECIMENTO DE EVENTO ADVERSOS

FONTE: O Autor (2015)

ARI – aripiprazol; ASE – asenapina; BLO – blonanserin; HAL – haloperidol; ILO – iloperidona; LUR – lurasidona; OLA – olanzapina; PER – perospirona; PLA – placebo; QUE – quetiapina; RIS – risperidona; SER – sertindol; ZIP – ziprasidona. Os valores são dados em probabilidades de cada tratamento ocupar a posição de 1 a 11. Inicia-se a avaliação de probabilidade do primeiro lugar até o último, sendo que uma vez estabelecida a colocação para um tratamento, o mesmo não pode se repetir para as demais colocações. O ranking 1 é a pior terapia e o 11 corresponde ao melhor tratamento para este desfecho de segurança.

Assim como foi realizado para o desfecho de eficácia, a robustez da MTC de segurança foi determinada pela análise por *node splitting* para mensurar os efeitos das comparações direta, indireta e mista e os resultados estão dispostos no QUADRO 7 a seguir.

Observa-se que somente para a comparação entre haloperidol e placebo houve diferença estatisticamente significativa entre as análises direta e indireta. Este resultado pode estar relacionado ao fato de que a revisão sistemática não buscou estudos com haloperidol, sendo este incluído praticamente apenas nas meta-análises indiretas e mista. Por esta razão e tendo em vista que os efeitos foram estimados probabilisticamente, é possível que haja um viés ou disparidade com relação à estas comparações.

COMPARAÇÃO	EFEITO NA DIRETA	EFEITO NA INDIRETA	EFEITO NA MISTA	VALOR DE P
Asenapine, Haloperidol	0,52 (-0,49, 1,61)	1,07 (-0,18, 2,28)	0,63 (-0,25, 1,47)	0,45
Asenapine, Risperidone	0,99 (-0,32, 2,22)	-0,25 (-1,48, 0,78)	0,33 (-0,62, 1,27)	0,12
Blonanserin, Haloperidol	1,41 (0,35, 2,69)	0,82 (-0,39, 2,08)	1,09 (0,20, 2,04)	0,4
Blonanserin, Placebo	0,72 (-0,41, 1,99)	0,23 (-0,98, 1,34)	0,40 (-0,48, 1,28)	0,48
Blonanserin, Risperidone	0,15 (-0,87, 1,19)	1,72 (0,49, 2,90)	0,80 (-0,06, 1,71)	0,06
Haloperidol, Placebo	-0,39 (-0,98, 0,19)	-1,67 (-2,66, -0,70)	-0,70 (-1,40, 0,00)	0,02*
Haloperidol, Sertindole	-0,31 (-2,11, 1,50)	0,01 (-1,16, 1,20)	-0,08 (-1,03, 0,86)	0,76
Lurasidone, Olanzapine	0,36 (-0,74, 1,48)	0,21 (-1,39, 1,88)	0,28 (-0,57, 1,15)	0,85
Lurasidone, Placebo	-0,23 (-0,76, 0,28)	-0,39 (-1,62, 0,87)	-0,26 (-0,75, 0,18)	0,78
Lurasidone, Ziprasidone	0,38 (-0,70, 1,43)	0,75 (-0,51, 1,98)	0,52 (-0,24, 1,30)	0,6
Olanzapine, Placebo	-0,50 (-1,64, 0,67)	-0,60 (-1,65, 0,34)	-0,55 (-1,39, 0,25)	0,86
Olanzapine, Sertindole	0,09 (-0,99, 1,21)	0,01 (-1,47, 1,58)	0,07 (-0,78, 0,92)	0,91
Placebo, Risperidone	1,35 (0,12, 2,68)	-0,16 (-1,15, 0,82)	0,39 (-0,40, 1,22)	0,07
Placebo, Ziprasidone	0,94 (-0,20, 2,11)	0,59 (-0,54, 1,81)	0,79 (0,03, 1,58)	0,58
Risperidone, Sertindole	0,24 (-0,64, 1,11)	0,14 (-1,48, 1,59)	0,22 (-0,48, 0,90)	0,91

QUADRO 7 - RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS PELA ANÁLISE DE NODE-SPLITTING PARA O DESFECHO DE SEGURANÇA (APARECIMENTO DE EVENTOS ADVERSOS)

NOTA: Os valores representados correspondem ao logaritmo do *odds ratio* (OD) associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr) encontrado para cada comparação.

* Um valor de $p < 0,05$ indica significância estatística

5.3.3 MTC de tolerabilidade

Os resultados das MTCs de tolerabilidade, referentes à descontinuação causada por eventos adversos ou em função de ineficácia (falha de tratamento) estão reportadas, respectivamente, nos QUADROS 8 e 9 abaixo. Da mesma maneira, foram feitas comparações diretas, indiretas e mistas entre os fármacos presentes na *network*. O QUADRO 8 demonstra que houve diferença estatisticamente significativa para as comparações iloperidona e sertindol (OR 0,36 [0,16-0,87]); olanzapina e sertindol (OR 0,34 [0,16-0,79]), sendo que em ambas o sertindol apresentou piores resultados para o desfecho, sendo possivelmente mais relacionado a descontinuação por evento adverso. Nenhuma outra comparação apresentou diferenças estatísticas significativas.

ASE	0,93 (0,32, 2,79)	0,91 (0,40, 2,12)	1,43 (0,60, 3,55)	0,71 (0,28, 1,76)	1,49 (0,49, 4,67)	0,95 (0,47, 1,99)	0,80 (0,30, 2,26)	0,71 (0,31, 1,66)	0,52 (0,20, 1,41)	0,76 (0,27, 2,14)
	BLO	0,99 (0,39, 2,38)	1,55 (0,56, 4,12)	0,77 (0,26, 2,04)	1,62 (0,51, 5,21)	1,02 (0,43, 2,45)	0,86 (0,24, 2,83)	0,76 (0,30, 1,86)	0,56 (0,20, 1,56)	0,80 (0,25, 2,58)
		HAL	1,57 (0,74, 3,39)	0,78 (0,33, 1,73)	1,66 (0,60, 4,62)	1,03 (0,58, 1,97)	0,88 (0,31, 2,55)	0,77 (0,38, 1,67)	0,56 (0,25, 1,35)	0,82 (0,31, 2,14)
			ILO	0,49 (0,21, 1,05)	1,04 (0,39, 2,81)	0,66 (0,36, 1,19)	0,56 (0,20, 1,74)	0,49 (0,24, 1,04)	0,36 (0,16, 0,87)	0,53 (0,22, 1,20)
				LUR	2,13 (0,82, 5,62)	1,34 (0,72, 2,54)	1,12 (0,41, 3,19)	1,02 (0,44, 2,29)	0,74 (0,29, 1,85)	1,07 (0,49, 2,46)
					OLA	0,63 (0,27, 1,50)	0,53 (0,15, 1,81)	0,47 (0,20, 1,17)	0,34 (0,16, 0,79)	0,51 (0,17, 1,50)
						PLA	0,85 (0,33, 2,15)	0,75 (0,41, 1,33)	0,54 (0,26, 1,19)	0,80 (0,35, 1,78)
							QUE	0,89 (0,32, 2,50)	0,65 (0,21, 2,08)	0,94 (0,30, 3,01)
								RIS	0,73 (0,41, 1,35)	1,06 (0,41, 2,68)
									SER	1,45 (0,51, 4,08)
										ZIP

QUADRO 8 – META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO

FONTE: O Autor (2015)

NOTA: Os fármacos são reportados em ordem alfabética. Os valores apresentados correspondem ao *odds ratio* associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr). Um valor de OR maior do que 1 demonstra que o fármaco que está na COLUNA (vertical) leva a menos descontinuações. Um valor de OR menor do que 1 evidencia que o fármaco que está na LINHA (na vertical) leva a menos descontinuações. Os quadros em destaque apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os fármacos avaliados. ASE – asenapina; BLO – blonanserin; HAL – haloperidol; ILO – iloperidona; LUR – lurasidona; OLA – olanzapina; PLA – placebo; QUE – quetiapina; RIS – risperidona; SER – sertindol; ZIP – ziprasidona

ARI	1,37 (0,10, 27,28)	0,97 (0,07, 21,72)	1,36 (0,10, 27,39)	0,82 (0,06, 15,27)	0,91 (0,07, 18,04)	1,26 (0,09, 24,85)	3,47 (0,65, 28,15)	0,50 (0,04, 9,30)	2,77 (0,19, 64,31)	1,53 (0,12, 26,49)	1,30 (0,10, 24,67)	0,99 (0,07, 20,86)
	ASE	0,74 (0,23, 2,21)	0,98 (0,45, 2,18)	0,59 (0,27, 1,26)	0,67 (0,29, 1,44)	0,94 (0,32, 2,62)	2,58 (0,33, 18,60)	0,36 (0,18, 0,71)	1,98 (0,58, 7,76)	1,10 (0,49, 2,27)	0,94 (0,36, 2,40)	0,72 (0,26, 2,10)
		BLO	1,34 (0,52, 3,52)	0,81 (0,32, 2,16)	0,92 (0,35, 2,48)	1,28 (0,38, 4,29)	3,60 (0,43, 26,72)	0,49 (0,21, 1,23)	2,79 (0,73, 11,41)	1,49 (0,58, 3,87)	1,28 (0,43, 4,14)	0,99 (0,30, 3,36)
			HAL	0,61 (0,31, 1,11)	0,69 (0,32, 1,31)	0,97 (0,33, 2,43)	2,62 (0,35, 20,38)	0,37 (0,20, 0,62)	2,04 (0,64, 7,59)	1,13 (0,54, 2,12)	0,97 (0,38, 2,31)	0,75 (0,28, 1,92)
				ILO	1,12 (0,62, 1,99)	1,57 (0,65, 3,78)	4,33 (0,61, 29,93)	0,61 (0,40, 0,92)	3,33 (1,14, 11,53)	1,84 (1,05, 3,06)	1,58 (0,72, 3,51)	1,21 (0,54, 2,91)
					LUR	1,41 (0,61, 3,29)	3,89 (0,50, 28,27)	0,55 (0,36, 0,83)	2,96 (1,06, 9,92)	1,67 (0,86, 2,98)	1,43 (0,62, 3,25)	1,08 (0,46, 2,69)
						OLA	2,81 (0,34, 21,33)	0,39 (0,18, 0,89)	2,16 (0,55, 8,83)	1,18 (0,49, 2,70)	1,02 (0,42, 2,45)	0,77 (0,26, 2,52)
							PER	0,14 (0,02, 1,01)	0,79 (0,09, 7,89)	0,43 (0,06, 2,81)	0,37 (0,05, 2,78)	0,28 (0,04, 2,37)
								PLA	5,45 (2,02, 17,92)	3,07 (1,84, 4,80)	2,63 (1,23, 5,49)	2,02 (0,90, 4,57)
									QUE	0,55 (0,15, 1,66)	0,47 (0,12, 1,65)	0,37 (0,09, 1,31)
										RIS	0,85 (0,45, 1,70)	0,66 (0,27, 1,73)
											SER	0,77 (0,26, 2,33)
												ZIP

QUADRO 9 – META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR FALHA TERAPÊUTICA

FONTE: O Autor (2015)

NOTA: Os fármacos são reportados em ordem alfabética. Os valores apresentados correspondem ao *odds ratio* associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr). Um valor de OR maior do que 1 demonstra que o fármaco que está na LINHA (horizontal) leva a menos descontinuações. Um valor de OR menor do que 1 evidencia que o fármaco que está na COLUNA (na vertical) leva a menos descontinuações. Os quadros em destaque apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os fármacos avaliados. ARI – aripirazol; ASE – asenapina; BLO – blonanserin; HAL – haloperidol; ILO – iloperidona; LUR – lurasidona; OLA – olanzapina; PER – perospirona; PLA – placebo; QUE – quetiapina; RIS – risperidona; SER – sertindol; ZIP – ziprasidona

Já no QUADRO 9 observa-se que os fármacos asenapina, haloperidol, iloperidona, lurasidona, olanzapina, quetiapina, risperidona e sertindol foram superiores ao placebo, levando a menos descontinuações por falha terapêutica. Somente o aripiprazol, blonanserin, perospirona e ziprasidona não mostraram diferenças significativas versus o controle negativo.

Esses resultados evidenciam que placebo causa mais descontinuações por ineficácia, como esperado, e que os fármacos mais recentes – da classe dos atípicos – tendem a ser mais bem tolerados pelos pacientes, apesar de cada fármaco apresentar algumas diferenças em termos de perfil de tolerabilidade e mecanismos de ação. Isso deve ser levado em consideração durante o acompanhamento farmacoterapêutico. Tais dados já foram observados em estudos anteriores que evidenciaram que a adesão terapêutica está relacionada à incidência de eventos adversos causados pelo medicamento e efetividade do mesmo (VITA et al., 2012; TAKAHASHI et al., 2014).

Foi observado ainda que a quetiapina e a risperidona – antipsicóticos atípicos já bem estabelecidos no mercado – foram superiores aos novos lurasidona e iloperidona, respectivamente (OR 2,96 [1,06-9,92]; OR 1,84 [1,05-3,06]) em termos de descontinuações.

Os respectivos ranqueamentos para ambos os desfechos (descontinuação por evento adverso e descontinuação por falha terapêutica) estão contidos nos QUADROS 10 e 11 a seguir e demonstraram que fármacos já bem estabelecidos no mercado (como olanzapina, aripiprazol, quetiapina e risperidona) apresentam perfis favoráveis ao paciente. Já para os fármacos mais recentes (como sertindol e iloperidona) deve-se atentar previamente à sua prescrição com relação às taxas de descontinuação.

O fármaco perospirona foi destacado como aquele menos relacionado a descontinuações por falha terapêutica. Porém, esse resultado deve ser observado com cautela, uma vez que poucos ECR foram encontrados com este fármaco e que os mesmos foram conduzidos apenas no Japão. Ademais, este fármaco não apresentou diferenças estatisticamente significativas com nenhum outro comparador na análise de consistência da MTC.

Fármaco	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	Rank 8	Rank 9	Rank 10	Rank 11
SER	0,49	0,2	0,12	0,07	0,04	0,03	0,02	0,01	0,01	0	0
RIS	0,04	0,2	0,2	0,18	0,14	0,1	0,07	0,05	0,02	0,01	0
LUR	0,11	0,17	0,18	0,16	0,12	0,09	0,07	0,05	0,03	0,01	0
ZIP	0,13	0,13	0,13	0,12	0,11	0,09	0,07	0,08	0,07	0,04	0,02
HAL	0,02	0,04	0,07	0,11	0,12	0,14	0,15	0,13	0,12	0,06	0,02
QUE	0,14	0,11	0,11	0,11	0,1	0,08	0,08	0,09	0,08	0,06	0,05
PLA	0	0,01	0,02	0,06	0,13	0,21	0,24	0,2	0,1	0,03	0
BLO	0,05	0,08	0,08	0,09	0,1	0,1	0,09	0,1	0,13	0,1	0,08
ASE	0,02	0,04	0,06	0,07	0,09	0,1	0,12	0,15	0,16	0,12	0,06
ILO	0	0	0	0,01	0,01	0,02	0,04	0,08	0,17	0,33	0,33
OLA	0	0,01	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,07	0,12	0,22	0,44

QUADRO 10 – RANKING PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO

FONTE: O Autor (2015)

ARI – aripirazol; ASE – asenapina; BLO – blonanserin; HAL – haloperidol; ILO – iloperidona; LUR – lurasidona; OLA – olanzapina; PER – perospirona; PLA – placebo; QUE – quetiapina; RIS – risperidona; SER – sertindol; ZIP – ziprasidona. Os valores são dados em probabilidades de cada tratamento ocupar a posição de 1 a 11. Inicia-se a avaliação de probabilidade do primeiro lugar até o último, sendo que uma vez estabelecida a colocação para um tratamento, o mesmo não pode se repetir para as demais colocações. O ranking 1 é a pior terapia e o último do ranking corresponde ao melhor tratamento para este desfecho.

Fármaco	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	Rank 8	Rank 9	Rank 10	Rank 11	Rank 12	Rank 13
PLA	0,61	0,32	0,07	0,01	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ILO	0,01	0,18	0,26	0,25	0,15	0,08	0,04	0,02	0,01	0	0	0	0
LUR	0	0,08	0,17	0,23	0,2	0,15	0,08	0,05	0,02	0,01	0	0	0
ZIP	0,03	0,11	0,14	0,13	0,12	0,12	0,09	0,08	0,06	0,06	0,04	0,03	0,01
BLO	0,05	0,12	0,12	0,11	0,11	0,11	0,1	0,08	0,07	0,05	0,05	0,03	0,01
ASE	0	0,01	0,03	0,05	0,08	0,1	0,12	0,13	0,13	0,14	0,12	0,07	0,02
OLA	0,01	0,04	0,07	0,06	0,08	0,1	0,12	0,11	0,11	0,1	0,12	0,06	0,02
SER	0	0,02	0,04	0,06	0,08	0,12	0,14	0,15	0,13	0,11	0,09	0,05	0,01
HAL	0	0,01	0,02	0,04	0,08	0,11	0,15	0,14	0,16	0,12	0,11	0,05	0,01
RIS	0	0	0	0,01	0,02	0,04	0,09	0,16	0,21	0,26	0,15	0,05	0,01
QUE	0	0	0	0,01	0,02	0,02	0,02	0,03	0,04	0,06	0,18	0,26	0,35
ARI	0,3	0,08	0,05	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	0,04	0,04	0,09	0,18	0,05
PER	0	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,06	0,22	0,51

QUADRO 11 – RANKING PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR FALHA TERAPÊUTICA

FONTE: O Autor (2015)

ARI – aripirazol; ASE – asenapina; BLO – blonanserin; HAL – haloperidol; ILO – iloperidona; LUR – lurasidona; OLA – olanzapina; PER – perospirona; PLA – placebo; QUE – quetiapina; RIS – risperidona; SER – sertindol; ZIP – ziprasidona. Os valores são dados em probabilidades de cada tratamento ocupar a posição de 1 a 11. Inicia-se a avaliação de probabilidade do primeiro lugar até o último, sendo que uma vez estabelecida a colocação para um tratamento, o mesmo não pode se repetir para as demais colocações. O ranking 1 é a pior terapia e o último do ranking corresponde ao melhor tratamento para este desfecho.

Ainda, de acordo com os MTC gerados, foi possível realizar análises de inconsistência. Os resultados do *node splitting* estão apresentados nos QUADROS 12 e 13 a seguir para os desfechos de descontinuação por evento adverso ou falha terapêutica, respectivamente. Foram encontrados, em ambos os casos, poucos dados de inconsistência, referentes, provavelmente, as diferenças de populações e características metodológicas entre estudos ou ainda a estimativa feita para meta-análises diretas (como é o caso da comparação haloperidol, placebo).

COMPARAÇÃO	EFEITO NA DIRETA	EFEITO NA INDIRETA	EFEITO NA MISTA	VALOR DE P
Asenapine, Haloperidol	0,50 (-0,70, 1,86)	-0,19 (-1,26, 0,89)	0,09 (-0,75, 0,92)	0,33
Asenapine, Quetiapine	0,27 (-1,12, 1,43)	-0,11 (-1,69, 1,55)	0,23 (-0,81, 1,20)	0,73
Asenapine, Risperidone	0,33 (-1,03, 1,70)	0,31 (-0,68, 1,26)	0,34 (-0,51, 1,18)	0,98
Blonanserin, Haloperidol	-0,63 (-1,57, 0,38)	0,88 (-0,04, 1,92)	0,01 (-0,87, 0,94)	0,02*
Blonanserin, Placebo	0,57 (-0,36, 1,57)	-0,71 (-1,67, 0,23)	-0,02 (-0,90, 0,84)	0,03*
Blonanserin, Risperidone	0,24 (-1,30, 1,93)	0,34 (-0,89, 1,47)	0,27 (-0,62, 1,21)	0,92
Haloperidol, lloperidone	-0,48 (-1,91, 0,78)	-0,43 (-1,39, 0,44)	-0,45 (-1,22, 0,30)	0,95
Haloperidol, Placebo	0,24 (-0,38, 0,83)	-0,70 (-1,53, 0,14)	-0,03 (-0,68, 0,54)	0,04*
Haloperidol, Sertindole	-0,30 (-2,14, 1,40)	0,85 (-0,17, 1,84)	0,57 (-0,30, 1,38)	0,24
lloperidone, Risperidone	0,71 (-0,12, 1,58)	0,76 (-0,27, 1,78)	0,71 (-0,04, 1,42)	0,99
lloperidone, Ziprasidone	0,51 (-0,65, 1,67)	0,86 (-0,60, 2,37)	0,64 (-0,18, 1,49)	0,67
Lurasidone, Olanzapine	-0,27 (-1,47, 0,93)	-1,31 (-2,75, -0,02)	-0,76 (-1,73, 0,19)	0,26
Lurasidone, Placebo	-0,39 (-1,15, 0,23)	0,04 (-0,98, 1,02)	-0,30 (-0,93, 0,33)	0,43
Lurasidone, Quetiapine	-0,42 (-1,88, 1,05)	0,12 (-1,27, 1,40)	-0,12 (-1,16, 0,89)	0,6
Lurasidone, Ziprasidone	0,06 (-1,11, 1,20)	-0,22 (-1,58, 1,00)	-0,07 (-0,90, 0,71)	0,73
Olanzapine, Placebo	0,58 (-0,76, 1,84)	0,34 (-0,78, 1,36)	0,46 (-0,41, 1,32)	0,75
Olanzapine, Sertindole	1,34 (0,36, 2,35)	0,37 (-1,01, 1,81)	1,07 (0,23, 1,85)	0,27
Placebo, Risperidone	0,29 (-0,44, 1,05)	0,29 (-0,86, 1,46)	0,29 (-0,28, 0,90)	1
Placebo, Ziprasidone	0,15 (-1,00, 1,30)	0,40 (-0,82, 1,79)	0,22 (-0,58, 1,05)	0,72
Risperidone, Sertindole	0,27 (-0,40, 1,00)	0,42 (-0,97, 1,77)	0,31 (-0,30, 0,90)	0,8

QUADRO 12 - RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS PELA ANÁLISE DE NODE-SPLITTING PARA O DESFECHO DE TOLERABILIDADE (DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS)

NOTA: Os valores representados correspondem ao logaritmo do *odds ratio* (OD) associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr) encontrado para cada comparação.

* Um valor de $p < 0,05$ indica significância estatística

COMPARAÇÃO	EFEITO NA DIRETA	EFEITO NA INDIRETA	EFEITO NA MISTA	VALOR DE P
Asenapine, Haloperidol	-0,33 (-1,38, 0,72)	0,26 (-0,66, 1,18)	0,02 (-0,78, 0,79)	0,34
Asenapine, Risperidone	0,77 (-0,27, 1,67)	-0,58 (-1,35, 0,20)	-0,10 (-0,82, 0,71)	0,02*
Blonanserin, Haloperidol	-0,73 (-2,02, 0,59)	-0,04 (-1,13, 1,01)	-0,30 (-1,26, 0,65)	0,37
Blonanserin, Placebo	0,88 (-0,28, 1,95)	0,50 (-0,62, 1,63)	0,71 (-0,21, 1,58)	0,58
Blonanserin, Risperidone	-0,20 (-2,04, 1,31)	-0,51 (-1,64, 0,71)	-0,40 (-1,35, 0,54)	0,78
Haloperidol, lloperidone	0,39 (-0,59, 1,27)	0,46 (-0,26, 1,30)	0,49 (-0,11, 1,16)	0,91
lloperidone, Risperidone	-0,84 (-1,44, -0,27)	-0,03 (-0,83, 0,77)	-0,61 (-1,12, -0,05)	0,08
lloperidone, Ziprasidone	0,01 (-0,85, 1,01)	-1,05 (-3,64, 0,40)	-0,19 (-1,07, 0,62)	0,34
Lurasidone, Olanzapine	-0,66 (-1,87, 0,39)	0,17 (-1,25, 1,77)	-0,34 (-1,19, 0,50)	0,29
Lurasidone, Placebo	0,68 (0,25, 1,13)	-0,41 (-1,90, 0,95)	0,60 (0,18, 1,02)	0,11
Lurasidone, Ziprasidone	-1,06 (-3,28, 0,66)	0,25 (-0,77, 1,24)	-0,08 (-0,99, 0,77)	0,2
Olanzapine, Placebo	0,87 (-0,16, 2,00)	1,09 (0,17, 2,03)	0,95 (0,12, 1,74)	0,71
Olanzapine, Sertindole	-0,35 (-1,53, 0,85)	0,45 (-0,91, 1,89)	-0,02 (-0,90, 0,86)	0,37
Placebo, Risperidone	-1,07 (-1,58, -0,50)	-1,53 (-2,74, -0,15)	-1,12 (-1,57, -0,61)	0,52
Placebo, Ziprasidone	-0,48 (-1,48, 0,49)	-1,65 (-3,85, 0,09)	-0,70 (-1,52, 0,10)	0,3
Risperidone, Sertindole	0,26 (-0,46, 1,07)	-0,59 (-2,20, 0,99)	0,16 (-0,53, 0,79)	0,31
Asenapine, Haloperidol	-0,33 (-1,38, 0,72)	0,26 (-0,66, 1,18)	0,02 (-0,78, 0,79)	0,34
Asenapine, Risperidone	0,77 (-0,27, 1,67)	-0,58 (-1,35, 0,20)	-0,10 (-0,82, 0,71)	0,02
Blonanserin, Haloperidol	-0,73 (-2,02, 0,59)	-0,04 (-1,13, 1,01)	-0,30 (-1,26, 0,65)	0,37
Blonanserin, Placebo	0,88 (-0,28, 1,95)	0,50 (-0,62, 1,63)	0,71 (-0,21, 1,58)	0,58

QUADRO 13 - RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS PELA ANÁLISE DE NODE-SPLITTING PARA O DESFECHO DE TOLERABILIDADE (DESCONTINUAÇÃO POR FALHA TERAPÊUTICA)

NOTA: Os valores representados correspondem ao logaritmo do *odds ratio* (OD) associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr) encontrado para cada comparação.

* Um valor de $p < 0,05$ indica significância estatística

Deste modo, evidencia-se que a network formada, para todas as comparações e análises estatísticas realizadas demonstrou robustez considerável e pode ser utilizada para delineamento de conclusões a respeito das intervenções em esquizofrenia.

Levando em consideração tudo que foi exposto, o emprego de ferramentas de avaliação de tecnologias em saúde – como revisão sistemática e meta-análises – são de importante utilidade no âmbito da psiquiatria.

Os antipsicóticos permanecem como a peça central para o tratamento da esquizofrenia (YILDIZ et al., 2014). No entanto, o uso desses medicamentos envolve a problemática de decisão do tratamento baseada em riscos e benefícios para alívio dos sintomas da doença.

Sabe-se que o mercado dos antipsicóticos cresceu rapidamente nas últimas décadas em termos de preço, número de prescrições e lançamento de novas substâncias (LEUCHT et al., 2012). Estima-se que as vendas de terapias para esquizofrenia alcancem 5,2 bilhões de dólares no mercado americano e 6,3 bilhões mundialmente todos os anos. Até 2022, espera-se que o mercado global atinja 7,9 bilhões de dólares em vendas (GOHIL; CARRAMUSA, 2014).

De fato, novas terapias com perfis mais eficazes, seguros e toleráveis são necessárias para permitir aos clínicos opções de escolhas mais adequadas a cada paciente. No entanto, a verdadeira inovação nesse mercado nos últimos anos é limitada. Em parte, porque a esquizofrenia é uma síndrome heterogênea cuja fisiopatologia ainda não está completamente elucidada. Nessas circunstâncias, a descoberta de fármacos é baseada em hipóteses ou na criação de produtos “*me-too*” com pequeno avanço incremental (YILMAZ et al., 2012; YILDIZ et al., 2014).

Assim, a necessidade de reunir mais dados para demonstrar esses benefícios modestos resultou em maiores investimentos em ensaios clínicos (SHORE; NASREDDINE; KOCHER, 2012). Em geral, ensaios bem desenhados, randomizados, controlados, *head-to-head* fornecem evidências rigorosas sobre a eficácia relativa e riscos das intervenções (YILDIZ et al., 2014). No entanto, sua realização requer enormes custos e envolve vieses de atrito, uma vez que questões de eficácia e segurança são, em geral, identificadas apenas em ensaios mais tardios (de fase III, por exemplo), nos quais um número maior de pacientes é necessário para demonstrar o pequeno benefício incremental da nova substância (SHORE; NASREDDINE; KOCHER, 2012; HUNTER, 2014).

Assim, estratégias como meta-análises convencionais e MTC têm sido reconhecidas como ferramentas alternativas preditivas do sucesso de uma substância candidata a aprovação ou para suporte nas tomadas de decisão clínica (GOHIL; CARRAMUSA, 2014).

No presente trabalho, a combinação de técnicas de análise qualitativa e quantitativa permitiu a reunião de evidências sobre desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade de antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. A revisão sistemática demonstrou que os antipsicóticos atípicos

(de segunda geração) representam uma classe heterogênea, que compartilha algumas características em comum, mas com diferenças entre cada ativo. O efeito terapêutico desses medicamentos resulta de combinações de diferentes graus de força e atividades antagonistas sobre os sistemas serotoninérgico (especialmente em receptores 5-HT_{2A}, 5HT₆, 5-HT₇) e dopaminérgicos (receptores D₂, D₃, D₄) (SCARFF; CASEY, 2012; BOBO, 2013), o que impacta diretamente nos desfechos em saúde.

As meta-análises tradicionais demonstraram sua importância para a área de saúde baseada em evidências (DIAS et al., 2010), porém permitem apenas comparações entre dois tratamentos, sendo que em nosso trabalho só foi possível elaborar análises intervenção *versus* placebo. Infelizmente, comparações *head-to-head* não são comuns para fármacos recentemente aprovados e, em psiquiatria, esse tipo de comparação é ainda menos usual (JANSEN et al., 2008; SOBIERAJ et al., 2013; YILDIZ et al., 2014). Assim, como não foi possível realizar outras comparações estatísticas da maneira convencional, a derivação dos resultados utilizando MTC permitiu avaliar uma gama maior de evidências, mesmo com poucos estudos e pequenas diferenças entre fármacos.

Em psiquiatria, recentes MTC foram publicadas com o uso de antipsicóticos para avaliação da neurocognição (DÉSAMÉRICQ et al., 2014) e de outros parâmetros de eficácia e tolerabilidade (LEUCHT et al., 2013; HAN OH, 2015), evidenciando as vantagens e aplicabilidade desta técnica.

Em nossos resultados, tanto para meta-análises convencionais como em MTC, foi observado que, em relação ao placebo, a maior parte dos fármacos apresenta maior eficácia e tolerabilidade, e incidência de eventos adversos similar ao controle, o que justifica, portanto, o uso de antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. Esses dados são suportados por outros estudos prévios (LIEBERMAN et al., 2005; RABINOWITZ et al., 2009) que demonstram a superioridade dos antipsicóticos frente ao placebo. Porém, relacionando os fármacos mais novos entre si (*head-to-head*), é muito tênue a linha entre qual seria a melhor ou pior terapia. Os ranqueamentos obtidos com as MTC demonstram essa similaridade, sendo que para algumas posições dos rankings nem sempre é possível determinar com precisão qual fármaco é o

melhor ou o pior. Em alguns casos, os ranqueamentos de MTC podem representar um grande impasse para o profissional de saúde eleger o tratamento perante o paciente, uma vez que nem sempre trazem os resultados de maneira clara. Deve-se atentar nessas situações para a maneira de condução dessas análises estatísticas, tipos de estudos incluídos na *network* e análise de inconsistência (KIBERT, RICHER, BEYENE, 2014). Porém, sabe-se que os ranqueamentos representam uma visão global das terapias disponíveis e apresentam bom grau de confiabilidade quando conduzidos de maneira adequada (SALANTI, ADES, IOANNIDIS, 2011; JANSEN et al., 2014). No presente trabalho, as dificuldades de um ranqueamento mais claro para alguns desfechos podem estar associadas ao elevado grau de similaridade entre os antipsicóticos, juntamente com a inclusão de poucos estudos e comparações diretas na *network*. Porém, em psiquiatria, mesmo uma pequena diferença em termos de eficácia e segurança deve ser levada em conta na hora da prescrição, já que as doenças mentais são uma condição crônica em que qualquer benefício pode impactar na condução da terapia e qualidade de vida do paciente (LEUCHT et al., 2013; GÖTZSCHE; YOUNG, 2015).

Pode-se destacar a asenapina e principalmente a lurasidona como os antipsicóticos com bom potencial clínico frente ao placebo e à outros ativos. Isso já foi observado em outros estudos (SZEGEDI et al., 2012; LEUCHT et al., 2013; CITROME, 2013; BRUIJNZEEL et al., 2015) nos quais estes fármacos demonstram perfil favorável, sendo candidatos fortes a estudos mais aprofundados e uso na prática clínica. Já para a iloperidona e o sertindol deve-se atentar para a relação dos riscos e benefícios principalmente em termos de eventos adversos e descontinuações. A iloperidona ainda não foi aprovada para uso na Europa (está sob avaliação) e o sertindol foi reintroduzido no mercado há pouco tempo em função de eventos adversos cardíacos mais graves (WANG et al., 2013; NIELSEN et al., 2015). Para os fármacos blonanserin e perospirona (utilizado apenas no Japão e Coréia), a falta de mais evidências no que tange desfechos clínicos possivelmente justifica o fato destes fármacos ainda não terem sido aprovados para o uso por órgãos como FDA e EMA. Para pimavanserin, nitroprussiato de sódio e loxapina inalável poucas evidências sobre seu uso com finalidade antipsicótica foram

encontradas, o que dificulta sua inserção como tratamento específico para a esquizofrenia. O único estudo publicado sobre o nitroprussiato de sódio (de uso até o momento *off-label* para esquizofrenia) foi realizado no Brasil e apresenta alguns resultados promissores, que poderiam ser mais bem investigados a longo prazo (HALLAK et al., 2013). Tanto esse fármaco como também a loxapina inalável demonstraram maior potencial sobre redução de sintomas de agitação dos pacientes. Suas vantagens de uso estariam na praticidade do uso, considerando a administração (loxapina na forma inalável) e adesão do paciente (nitroprussiato intravenoso), aliada a rapidez no efeito clínico.

Considerando a eficácia clínica, apesar de existirem escalas psiquiátricas internacionais validadas para uso – como o caso das escalas CGI e PANSS, nota-se que nem todos os ECRs utilizam essas ferramentas, sendo que muitos deles ainda apresentam algumas divergências de resultados entre si. Isso se deve, provavelmente, à maneira de aplicação das escalas e condução dos estudos; tipos de pacientes incluídos na amostra (como pacientes refratários) ou ainda à própria subjetividade intrínseca destes instrumentos (ELKIS; GATTAZ, 2000; STANG et al., 2005; KAYO, 2010). Isso pode representar um obstáculo para reunião de informações em saúde, uma vez que a mensuração de pontos intangíveis, como alguns sintomas do paciente podem dificultar a interpretação dos resultados. Logo, o sucesso da aplicação de escalas na prática clínica requer um entendimento apropriado e acurado do instrumento e de conceitos psicométricos e estatísticos, e seu emprego em ensaios clínicos deve ser padronizado, facilitando também a apresentação final dos resultados.

Em termos de segurança e tolerabilidade, os antipsicóticos mais recentes aparentam similaridade em termos de incidência de eventos adversos e taxas de descontinuação em relação ao placebo e outros antipsicóticos. No entanto, esses fármacos ainda não são isentos desses efeitos. O bloqueio parcial ou completo de receptores da dopamina ou mesmo da serotonina podem causar efeitos extrapiramidais, parkinsonismo, hipersecreções salivar e de prolactina, sedação, aumento de peso, hipotensão ortostática e prolongamento do intervalo QTc (VITA et al., 2012; LEUCHT et al., 2013; DIVAC et al., 2014). Assim, os resultados encontrados podem estar

relacionados ao fato de a meta-análise tratar de ECRs de curta duração – que nem sempre repercute a realidade do uso, adesão ao tratamento pelos pacientes e aparecimento de eventos adversos a longo prazo (RABINOWITZ et al., 2009; AGID et al., 2013; TAKAHASHI et al., 2014).

Portanto, no âmbito da saúde mental, faz-se importante, quando possível, a realização de ECRs robustos *head-to-head* e estudos de extensão para preencher as lacunas de evidências sobre os novos fármacos disponíveis no mercado, subsidiando assim a aprovação de novos candidatos por órgãos reguladores. Entretanto, a aplicação prévia de ferramentas preditivas como meta-análises e MTC é capaz de embasar as tomadas de decisão em saúde e direcionar o planejamento e realização de novos ECR, o que permite a redução de custos. Ademais, estudos farmacoeconômicos com estes novos fármacos são necessários. Mesmo pequenas diferenças entre os ativos podem ser mensuradas e avaliadas em termos monetários e em desfechos em saúde.

5.4 OVERVIEW

Com relação à execução da revisão sistemática de revisões sistemáticas dos principais antipsicóticos típicos e atípicos utilizados para o tratamento da esquizofrenia (aripiprazol, clorpromazina, clozapina, haloperidol, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, ziprasidona) foram empregadas as estratégias de busca definidas para as bases de dados (APÊNDICE 2). Inicialmente, 1067 registros (incluindo aqueles da busca manual) foram identificados, sendo que 855 arquivos permaneceram para leitura de título e resumo após a exclusão de 212 duplicatas. Ao todo, 77 estudos foram lidos na íntegra, sendo que 42 destes foram eleitos para compor a *overview* (FIGURA 20). As referências completas dos estudos incluídos nesta revisão sistemática são apresentadas no Apêndice 6 e os motivos de exclusão dos registros por análise na íntegra no Apêndice 7.

Na presente *overview*, os estudos incluídos apresentaram, além da revisão sistemática de ECRs, algum tipo de meta-análise, sendo que dois deles

incluíram análises estatísticas diretas e indiretas (Sauriol et al., 2001; Mudge et al., 2005), e outros dois estudos mais recentes realizaram MTC (Leucht et al., 2013; Han Oh et al., 2015). Ao todo, nove revisões sistemáticas compararam algum antipsicótico *versus* placebo e 36 delas incluíram ECRs *head-to-head*. (TABELA 7). A maior parte das revisões (88,09%) referem-se à fármacos atípicos, sendo que os medicamentos risperidona e olanzapina são aqueles mais mencionados (GRÁFICO 7).

Em termos de metodologia e condução das revisões sistemáticas, as primeiras revisões utilizaram publicações com data limite de 1995 (De Oliveira et al., 1996; Song et al., 1997) e a mais recente incluiu registros de 2015 (Han Oh et al., 2015). O número de estudos incluídos em cada revisão, bem como a quantidade de pacientes com esquizofrenia ou psicoses relacionadas (como transtornos esquizoafetivos, esquizofreniformes ou delusionais), variou entre os estudos, sendo as medianas de 28 estudos e 4370 pacientes, respectivamente. Somente 59,52% das revisões mencionaram as estratégias de busca utilizadas (no texto ou em material suplementar). Ao todo, 38,09% das revisões não apresentaram restrições de idiomas, porém 45,23% delas não mencionaram como foi conduzida essa parte da pesquisa. Dois estudos excluíram artigos em chinês (Leucht et al., 2013; Samara et al., 2014) e outras cinco revisões incluíram apenas ECR em inglês (Sauriol et al., 2001; Gao et al., 2008; Guilera et al., 2009; Darba et al., 2011; Fusar-Poli et al., 2014).

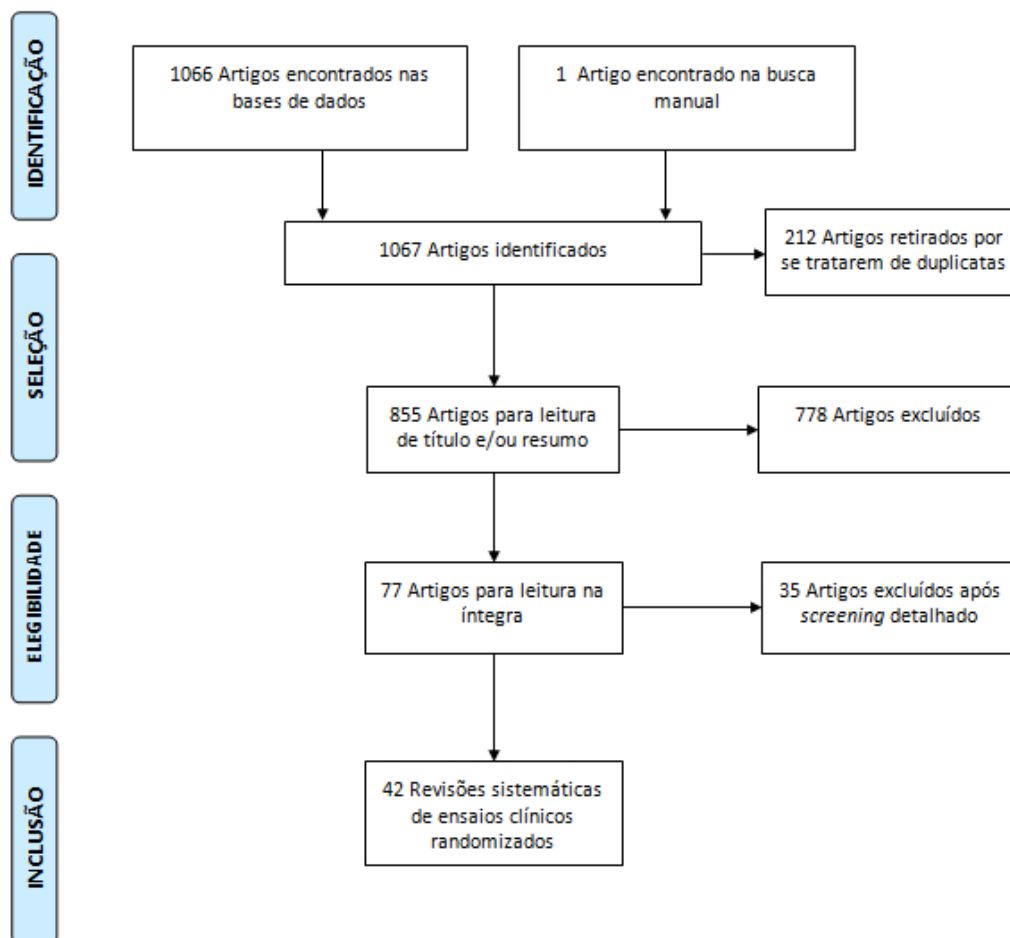


FIGURA 20 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS PARA OVERVIEW (FLOWCHART PRISMA). FONTE: adaptado pelo Autor (2015)

TABELA 7 – CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS NA OVERVIEW

Estudo	Periódico de publicação	Principais comparações avaliadas	Ano limite das Publicações	Número de estudos	Número de pacientes	Meta-análises
Adams 2005	BMC Medicine ^a	Clorpromazina <i>versus</i> placebo	2000	50	5276	Sim
Adams 2013	Cochrane Collaboration ^b	Haloperidol <i>versus</i> placebo	2012	25	4651	Sim
Adams 2014	Cochrane Collaboration	Clorpromazina <i>versus</i> placebo	2002	55	5506	Sim
Asenjo 2010	Cochrane Collaboration	Clozapina <i>versus</i> antipsicóticos atípicos	2007	27	3099	Sim
Asmal 2013	Cochrane Collaboration	Quetiapina <i>versus</i> antipsicóticos atípicos	2010	35	597	Sim
Belgamwar 2011	Cochrane Collaboration	Aripiprazol <i>versus</i> placebo	2008	9	2585	Sim
Bhattacharjee 2008	Cochrane Collaboration	Aripiprazol <i>versus</i> antipsicóticos típicos	2007	9	3122	Sim
Darba 2011	Rev Psiquiatr Salud Ment ^c	Antipsicóticos atípicos	2006	28	4869	Sim
Davies 1998	Clinical Therapeutics ^d	Risperidona <i>versus</i> haloperidol	NI	6	1047	Sim
Davis 2003	Arch General Psychiatry ^e	Antipsicóticos atípicos	2002	NI	NI	Sim
De Oliveira 1996	J Clin Pharm Ther ^f	Risperidona <i>versus</i> haloperidol	1995	7	1746	Sim
Dold 2015	Cochrane Collaboration	Haloperidol <i>versus</i> antipsicóticos típicos	2012	63	3675	Sim
El-Sayeh 2006	Cochrane Collaboration	Aripiprazol <i>versus</i> placebo e antipsicóticos típicos e atípicos	2005	15	7110	Sim
Essali 2010	Cochrane Collaboration	Clozapina <i>versus</i> antipsicóticos típicos	2008	52	4746	Sim
Fusar-Poli 2014	Schizophrenia Bulletin ^g	Antipsicóticos atípicos	2013	168	12318	Sim
Gao 2008	J Clin Psychopharmacol ^h	Antipsicóticos típicos e atípicos <i>versus</i> placebo	2007	9	218	Não
Guilera 2009	Eur J Psychiat ⁱ	Antipsicóticos atípicos	2008	18	1808	Sim
Han Oh 2015	Psychiatric Investigation ^j	Antipsicóticos atípicos	2014	73	15480	Sim**
Khana 2014	Cochrane Collaboration	Aripiprazol <i>versus</i> antipsicóticos atípicos	2012	174	17244	Sim
Komossa 2010	Cochrane Collaboration	Olanzapina <i>versus</i> antipsicóticos atípicos	2007	50	9476	Sim
Komossa 2009	Cochrane Collaboration	Ziprasidona <i>versus</i> antipsicóticos atípicos	2007	9	3361	Sim
Komossa 2011	Cochrane Collaboration	Risperidona <i>versus</i> antipsicóticos atípicos	2007	45	7760	Sim
Leucht 2008	Schizophrenia Bulletin	Haloperidol <i>versus</i> clorpromazina	2006	14	794	Sim
Leucht 2009	Lancet ^k	Antipsicóticos atípicos <i>versus</i> típicos	2006	150	21533	Sim
Leucht 2009b	Am J Psychiatry ^l	Antipsicóticos atípicos	2007	78	13558	Sim
Leucht 2012	Lancet	Antipsicóticos <i>versus</i> placebo	2011	116	6493	Sim
Leucht 2013	Lancet	Antipsicóticos típicos e atípicos	2012	212	43049	Sim**
Martin 2006	Eur J Psychiat	Antipsicóticos atípicos <i>versus</i> típicos	2003	28	7754	Sim
Mudge 2005	Int J Psychiatry Clin Pract ^m	Olanzapina <i>versus</i> risperidona	2002	4	853	Sim*
Nielsen 2015	Acta Psychiatr Scand ⁿ	Antipsicóticos atípicos e típicos	2013	35	3526	Sim
Nussbaum 2008	Cochrane Collaboration	Paliperidona oral <i>versus</i> placebo ou antipsicóticos	2008	8	2567	Sim

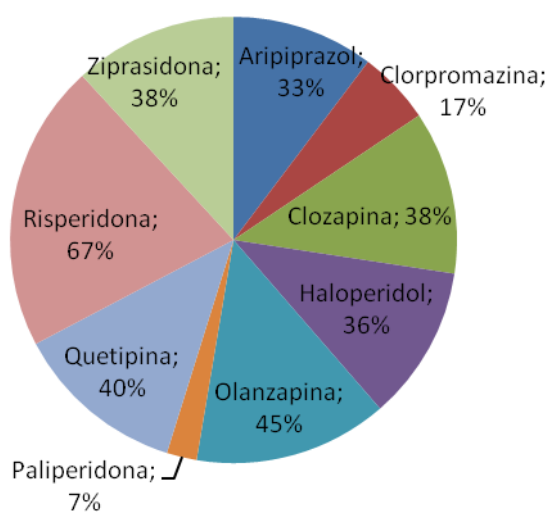
Nussbaum 2013	The Psychiatrist ^o	Paliperidona injetável <i>versus</i> placebo ou risperidona injetável	NI	7	4184	Sim
Peuskens 2001	Int J Psychiatry Clin Pract	Risperidona ou olanzapina <i>versus</i> antipsicóticos típicos	1998	15	4556	Sim
Raterhalli 2010	Schizophrenia Bulletin	Risperidona vs. placebo	2008	10	1363	Sim
Rummel-Kluge 2010	Schizophrenia Research ^p	Antipsicóticos atípicos	2009	48	NI	Sim
Rummel-Kluge 2012	Schizophrenia Bulletin	Antipsicóticos atípicos	2009	54	NI	Sim
Samara 2014	Eur Neuropsychopharmacol ^q	Clorpromazina <i>versus</i> antipsicóticos típicos ou atípicos	2013	128	10667	Sim
Sauriol 2001	Clinical Therapeutics	Risperidona <i>versus</i> Haloperidol; Olanzapina <i>versus</i> Haloperidol; Olanzapina <i>versus</i> Risperidona	1999	12	5154	Sim*
Song 1997	J Clin Psychopharmacol	Risperidona <i>versus</i> antipsicóticos típicos ou atípicos	1995	14	2513	Sim
Suttajit 2013	Cochrane Collaboration	Quetiapina <i>versus</i> antipsicóticos típicos	2010	43	7217	Sim
Tuunainen 2002	Schizophrenia Research	Clozapina <i>versus</i> antipsicóticos atípicos	2000	8	795	Sim
Wahlbeck 1999	Am J Psychiatry	Clozapina <i>versus</i> antipsicóticos típicos	1998	30	2530	Sim

FONTE: O autor (2015)

NOTA: NR – não relatado; (*) Meta-análises diretas e indiretas; (**) Meta-análise de múltiplas comparações (MTC); (a) Journal BMC Medicine; (b) The Cochrane database of systematic reviews; (c) Revista de Psiquiatria y Salud Mental; (d) Clinical Therapeutics Journal; (e) JAMA Psychiatry (Archives of General Psychiatry); (f) Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics; (g) Schizophrenia Bulletin (Oxford Journals); (h) Journal of Clinical Psychopharmacology; (i) The European Journal of Psychiatry; (j) Psychiatric Investigation; (k) The Lancet; (l) The American Journal of Psychiatry; (m) International Journal of Psychiatry in Clinical Practice; (n) Acta Psychiatrica Scandinavica; (o) The Psychiatrist (Journals of The Royal College of Psychiatrists); (p) Schizophrenia Research; (q) European Neuropsychopharmacology

Com relação às bases de dados eletrônicas e ferramentas utilizadas para pesquisa, a busca manual e a base Medline/Pubmed foram as mais empregadas nas revisões sistemáticas (83,33% e 80,95% respectivamente), seguidas da Cochrane Schizophrenia Group's Register of Trials e Embase (GRÁFICO 8).

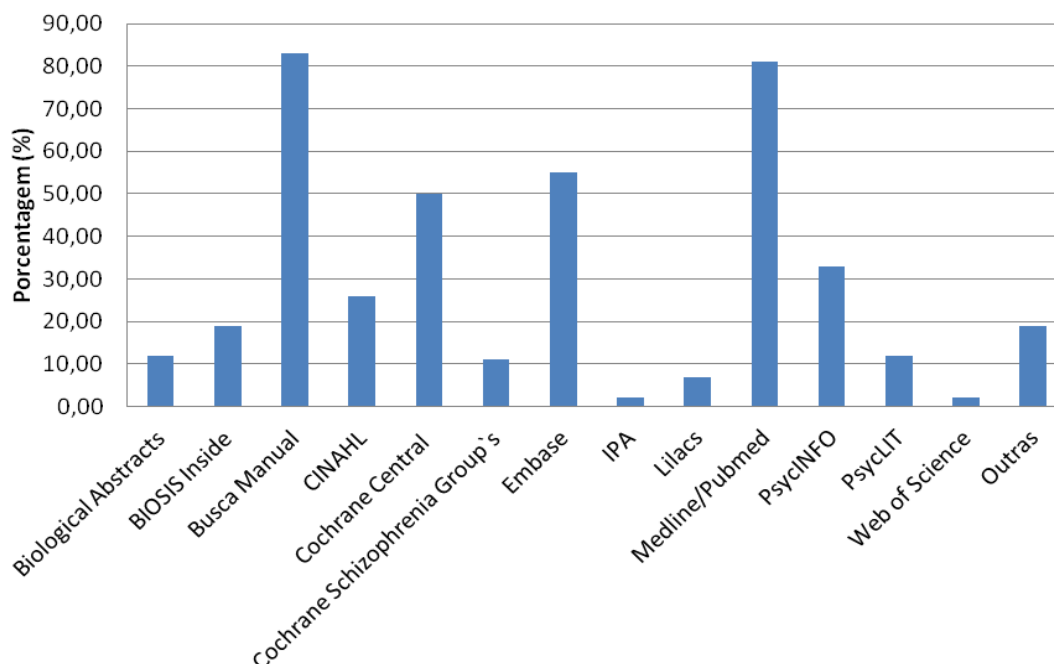
GRÁFICO 7 – ANTIPSICÓTICOS MAIS MENCIONADOS EM COMPARAÇÕES PELAS REVISÕES SISTEMÁTICAS CONTEMPLADAS NA OVERVIEW



FONTE: o Autor (2015). NOTA: Porcentagem de fármacos referente à frequência com que foram comparados nas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados. Todos os fármacos são de formulação oral, exceto a paliperidona que contempla estudo com formulação oral e injetável.

Por sua vez, considerando os tipos de análise estatísticas, 28 estudos (aproximadamente 67% do total) informam como foi conduzida esta parte da revisão. Ao todo, 19 estudos empregam Mantel Haenszel; dois utilizam Inverso da Variância e um estudo emprega Peto. Os demais utilizam outras ferramentas estatísticas incluindo análise Baysiana (para MTC) e Hedges ajustado. As medidas de efeito variam entre RR e OR (para desfechos dicotômicos) e diferenças entre as médias para desfechos contínuos. O intervalo de confiança empregado é de 95% em todas as meta-análises.

GRÁFICO 8 – TIPOS DE BUSCAS E BASES DE DADOS ELETRÔNICAS MAIS UTILIZADOS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS

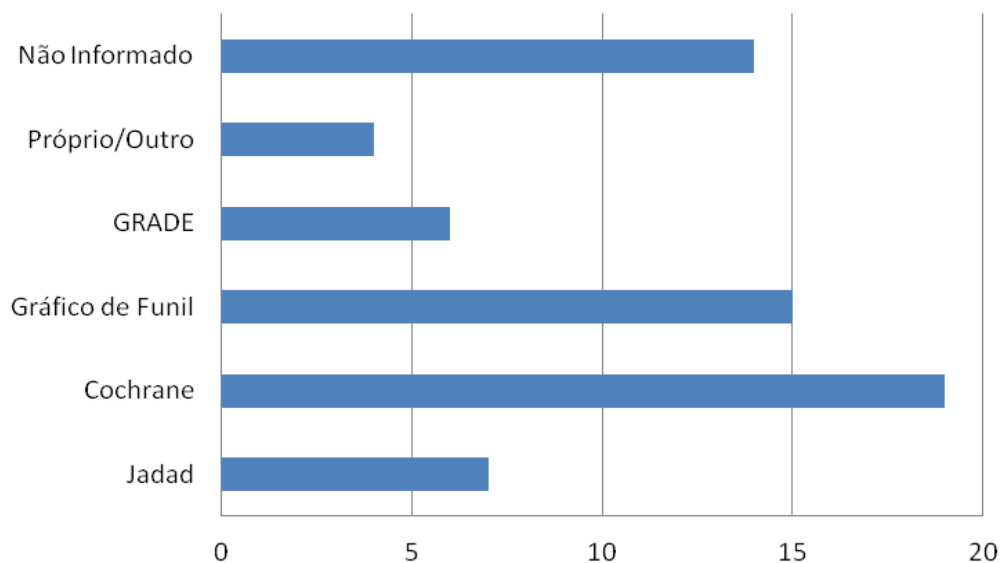


NOTA: Relação entre as bases de dados utilizadas e frequência de emprego pelas revisões sistemáticas incluídas (em porcentagem). *Legenda: Cochrane Central refere-se à livreria Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Schizophrenia Group's Register of Trials refere-se à um grupo da Cochrane voltado para área de psiquiatria; IPA refere-se ao International Pharmaceutical Abstracts.

Quando mencionados, os métodos de análise de heterogeneidade das meta-análises variam entre I^2 (sendo este o mais empregado, estando presente em 25 estudos), Chi^2 (utilizado em 18 estudos) e uso de valor de p (12 estudos). Apenas seis meta-análises empregam esses três métodos simultaneamente, aliado ainda à inspeção visual.

Por fim, 28 revisões sistemáticas avaliaram a qualidade metodológica de condução dos ECRs incluídos, sendo que 17 delas empregam ao menos duas ferramentas (GRÁFICO 9).

GRÁFICO 9 – FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA EMPREGADAS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS NA OVERVIEW



NOTA: Quantidade de métodos empregados para avaliação da qualidade dos ECR das revisões sistemáticas. Quando informados, a Avaliação de Risco de Viés da Cochrane (Cochrane) seguido do Gráfico de funil (Funnel-Plot) foram os mais utilizados. Além disso, a pontuação pela Escala de Jadad, a ferramenta GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) e métodos próprios estabelecidos pelos autores.

Após a eleição e avaliação inicial das 42 revisões sistemáticas que compõe a presente *overview*, foi aplicada a ferramenta AMSTAR para avaliação da qualidade metodológica de cada uma delas, sendo que o QUADRO 14 sumariza os resultados obtidos. A média da pontuação obtida foi 7,28 variando de 3 a 11, sendo considerada de maneira geral moderada e satisfatória. Somente seis estudos obtiveram pontuação baixa (inferior ou igual a 4 pontos). Os potenciais motivos para esses resultados podem estar relacionados ao desconhecimento por parte dos autores das normas de condução adequada para publicação de uma revisão sistemática de qualidade (exemplo: uso da ferramenta PRISMA). Além disso, os critérios e normas específicos de cada periódico nem sempre exigem alguns itens básicos de uma RS (como por exemplo, a lista de estudos excluídos), o que pode reduzir a pontuação do estudo na escala AMSTAR.

Assim, os pontos que devem ser observados com mais critério nestas revisões, ou seja, que obtiveram menor pontuação, foram a ausência de

avaliação de risco de viés da publicação, juntamente com a falta de fornecimento de listas de ECRs incluídos e excluídos. Para esses tópicos, respectivamente, 28 e 25 estudos não pontuaram (receberam resposta negativa). Além disso, só metade dos estudos avaliou e documentou a qualidade científica dos ECRs incluídos e nem todas as revisões realizaram uma busca bibliográfica abrangente. Em contrapartida, em praticamente todas as revisões observou-se que um projeto foi realizado a priori e as etapas da revisão foram realizadas de maneira sistemática e em duplicata. Quase todos os estudos declararam devidamente os possíveis conflitos de interesse, sendo esses tópicos essenciais para condução de uma revisão sistemática. Deste modo, tendo em vista o que foi exposto, nenhum estudo foi excluído por qualidade metodológica e observa-se que as revisões sistemáticas publicadas na área de psiquiatria atendem, de maneira geral, os requisitos mínimos para condução desse tipo de estudo.

Com relação aos principais resultados obtidos com as meta-análises das revisões sistemáticas, foi possível agrupar os efeitos globais das mesmas para melhor visualização e comparação dos dados. Observou-se que existem poucas revisões sistemáticas semelhantes, ou seja, que realizem as mesmas comparações entre intervenções e apresentem desfechos similares. Os desfechos de eficácia mais avaliados foram relativos à melhora ou ausência de melhora clínica em qualquer domínio na esquizofrenia e alterações nas principais escalas – CGI e PANSS. Além disso, alguns resultados relativos à incidência de eventos adversos e taxas de descontinuações (por qualquer motivo, por falha terapêutica ou relacionado à eventos adversos) puderam ser levantados.

ESTUDO	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	TOTAL
Adams 2005	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	NAO	SIM	8
Adams 2013	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	10
Adams 2014	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	7
Asenjo 2010	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	10
Asmal 2013	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	10
Belgamwar 2011	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	9
Bhattacharjee 2008	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NSPD*	NÃO	SIM	8
Darba 2011	NSPD*	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NSPD*	SIM	SIM	6
Davies 1998	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NSPD*	NÃO	NÃO	4
Davis 2003	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NSPD*	NÃO	SIM	4
De Oliveira 1996	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	7
Dold 2015	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	10
El-Sayeh 2006	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	11
Essali 2010	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	10
Fusar-Poli 2014	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	11
Gao 2008	SIM	NSPD*	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NSPD*	NÃO	SIM	3
Guilera 2009	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NSPD*	NÃO	SIM	6
Han Oh 2015	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	6
Khana 2014	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	9
Komossa 2010	SIM	NSPD*	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	6
Komossa 2009	SIM	NSPD*	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	8
Komossa 2011	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	9
Leucht 2008	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NSPD*	SIM	NÃO	SIM	5
Leucht 2009	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NSPD*	SIM	SIM	SIM	7
Leucht 2009b	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NSPD*	SIM	SIM	SIM	7
Leucht 2012	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	8
Leucht 2013	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NSPD*	SIM	NÃO	SIM	7
Martin 2006	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NSPD*	SIM	SIM	NÃO	7
Mudge 2005	SIM	NSPD*	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NSPD*	SIM	NÃO	SIM	6
Nielsen 2015	SIM	NSPD*	SIM	SIM	NÃO	SIM	NSPD*	NSPD*	SIM	SIM	SIM	7
Nussbaum 2008	SIM	NSPD*	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	7
Nussbaum 2013	SIM	NSPD*	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NSPD*	SIM	NÃO	SIM	4
Peuskens 2001	SIM	NSPD*	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NSPD*	SIM	NÃO	NÃO	4
Raterhalli 2010	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NSPD*	SIM	NÃO	NÃO	4
Rummel-Kluge 2010	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NSPD*	SIM	NÃO	SIM	7
Rummel-Kluge 2012	SIM	NSPD*	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NSPD*	NSPD*	SIM	NÃO	SIM	5
Samara 2014	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	11
Sauriol 2001	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NSPD*	SIM	SIM	NÃO	7
Song 1997	SIM	NSPD*	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NSPD*	SIM	NÃO	NÃO	5
Suttajit 2013	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	10
Tuunainen 2002	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	6
Wahlbeck 1999	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	10
QUANTIDADE DE RESPOSTAS NEGATIVAS	0	2	14	4	25	12	20	7	0	28	11	

QUADRO 14 – PONTUAÇÃO NA FERRAMENTA AMSTAR

NOTA: NSDP* (Não se pode dizer). Questões: **(Q1)** Um projeto foi realizado a priori?; **(Q2)** A seleção dos estudos e extração dos dados foi realizada em duplicata?; **(Q3)** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente?; **(Q4)** O estado da publicação (ex.: literatura não indexada) foi usado como um critério de inclusão?; **(Q5)** Uma lista de estudos (incluídos e excluídos) foi fornecida?; **(Q6)** As características dos estudos incluídos foram fornecidas?; **(Q7)** A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?; **(Q8)** A qualidade científica dos estudos incluídos foi usada apropriadamente na formulação das conclusões?; **(Q9)** Os métodos utilizados para combinar os achados dos estudos foram apropriados?; **(Q10)** A probabilidade de viés da publicação foi avaliada?; **(Q11)** O conflito de interesse foi incluído?

Inicialmente, foram elaborados alguns quadros comparativos entre os fármacos antipsicóticos *versus* placebo (QUADROS 15, 16 e 17), sendo a interpretação referente a linha *versus* a coluna do quadro. De maneira geral, os fármacos apresentam perfil mais favorável do que o placebo em termos de eficácia (principalmente nos domínios de melhora clínica e na escala PANSS) e redução de recaídas da doença. Entretanto, como já observado, os eventos adversos são marcantes nessa classe de medicamentos, sendo que os sintomas extrapiramidais, parkinsonismo, ganho de peso, sedação, entre outros, ocorrem com maior frequência nas intervenções do que no placebo. Os antipsicóticos levaram a menos descontinuações gerais (por qualquer causa) e também por falha terapêutica, porém não foi verificada diferença estatística com o placebo em termos de descontinuação por eventos adversos, assim como observado em nossa revisão sistemática e meta-análises.

FÁRMACOS	MELHORA CLÍNICA (REDUÇÃO DOS SINTOMAS) Std. Mean Difference (95% IC)	SEM MELHORA CLÍNICA RR ou OR (95%IC)	ALTERAÇÕES CGI TOTAL Std. Mean Difference (95% IC)	ALTERAÇÕES PANSS TOTAL Std. Mean Difference (95% IC)
PLACEBO				
ARIPIRAZOL				
CLORPROMAZINA	0,12 (-0,26; 0,51) ^(a)	<u>RR 0,76</u> (0,67; 0,87) ^(c) RR 0,71 (0,58; 0,86) ^(d)	0,10 (-0,35; 0,55) ^(d)	
CLOZAPINA				
HALOPERIDOL	<u>-0,34</u> (-0,21; -0,48) ^(a)	<u>OR 0,42</u> (0,22; 0,82) ^(e) 0,67 (0,58; 0,78) ^(b)	<u>-0,49</u> (-0,73; -0,25) ^(b)	<u>-15,58</u> (-23,92; -7,24) ^(b)
OLANZAPINA	<u>-0,43</u> (-0,29; -0,56) ^(a)			
PALIPERIDONA ORAL		RR 0,71 (0,66; 0,77) ^(h)		<u>-8,99</u> (-11,05; -6,93) ^(h)
PALIPERIDONA INJETÁVEL		0,79 (0,74; 0,85) ⁽ⁱ⁾		
QUETIAPINA	<u>-0,35</u> (-0,22; -0,48) ^(a)			
RISPERIDONA	<u>-0,40</u> (-0,25; -0,56) ^(a)	<u>OR 0,22</u> (0,13; 0,39) ^(e) RR 0,80 (0,55; 1,15) ^(j)		<u>-3,34</u> (-5,72; -0,96) ^(k)
ZIPRASIZONA	<u>-0,46</u> (-0,33; -0,60) ^(a)			
TÍPICOS	<u>-0,53</u> (-1,10; 0,04) ^(l)			
ATÍPICOS*	<u>-0,58</u> (-0,40; -0,75) ^(l)			

QUADRO 15 – EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES INCLUÍDAS NA OVERVIEW PARA OS DESFECHOS DE EFICÁCIA. NOTA: Resultados apresentados como valor de efeito em diferença padrão entre as médias (Std. Mean Difference), RR ou OR. A comparação deve ser feita linha versus coluna. Os resultados destacados apresentam diferença estatística. *Atípicos: Comparação entre a classe de antipsicóticos de segunda geração versus placebo. (a) Darba et al., 2011; (b) Adams et al., 2013; (c) Adams et al., 2015; (d) Adams et al., 2014; (e) De Oliveira et al., 1996; (h) Nussbaum et al., 2008; (i) Nussbaum et al., 2013; (j) Ratehalli et al., 2010; (k) Song et al., 1997; (l) Fusar-Poli et al., 2014.

FÁRMACOS	SINTOMAS EXTRA-PIRAMIDAIIS	GANHO DE PESO	SEDAÇÃO	PARKINSONISMO	RECAÍDAS
	PLACEBO	PLACEBO	PLACEBO	PLACEBO	PLACEBO
	RR (95%IC)	RR (95%IC)	RR (95%IC)	RR (95%IC)	RR (95%IC)
ARIPIRAZOL	0,83 (0,47; 1,45) ^(a)	<u>2,55</u> (1,35; 4,82) ^(a)	<u>1,82</u> (1,06; 3,15) ^(a)		<u>0,65</u> (0,57; 0,74) ^(a)
	0,86 (0,28; 2,67) ^(b)	2,64 (0,70; 9,95) ^(b)			<u>0,63</u> (0,53; 0,74) ^(b)
CLORPROMAZINA		<u>4,44</u> (2,10; 9,3) ^(c)	<u>2,3</u> (1,70; 3,10) ^(c)	<u>2,60</u> (1,20; 5,40) ^(c)	<u>0,65</u> (0,50; 0,90) ^(c)
		<u>4,92</u> (2,32; 10,43) ^(d)		<u>2,11</u> (1,59; 2,80) ^(d)	<u>0,65</u> (0,47; 0,90) ^(d)
CLOZAPINA					
HALOPERIDOL		<u>4,89</u> (1,41; 16,95) ^(f)		<u>5,48</u> (2,68; 11,22) ^(f)	<u>0,69</u> (0,55; 0,86) ^(f)
OLANZAPINA					
PALIPERIDONA ORAL					<u>0,47</u> (0,34; 0,66) ^(h)
PALIPERIDONA INJETÁVEL					
QUETIAPINA					
RISPERIDONA	1,40 (0,93; 2,10) ^(e)	<u>5,14</u> (1,79; 14,73) ^(e)			
ZIPRASIZONA					
TÍPICOS*					
ATÍPICOS [§]					
QUALQUER ANTIPSICÓTICO [#]		<u>2,07</u> (2,31; 3,25) ^(g)	<u>1,50</u> (1,22; 1,84) ^(g)		<u>0,35</u> (0,29; 0,41) ^(g)

QUADRO 16 – EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES INCLUÍDAS NA OVERVIEW PARA OS DESFECHOS DE SEGURANÇA. NOTA: Resultados apresentados como valor de efeito em RR. A comparação deve ser feita linha versus coluna. Os resultados destacados apresentam diferença estatística. *Típicos: Comparação entre a classe de antipsicóticos de primeira geração *versus* placebo. [§]Atípicos: Classe de fármacos de segunda geração *versus* placebo. [#]Qualquer antipsicótico: comparação entre qualquer intervenção (antipsicótico) aprovado para esquizofrenia *versus* placebo. (a) Belgamwar et al., 2011; (b) El-Sayeh et al., 2006; (c) Adams et al., 2005; (d) Adams et al., 2014; (e) Ratehalli et al., 2010; (f) Adams et al., 2013; (g) Leucht et al., 2012; (h) Nussbaum et al., 2008.

FÁRMACOS	DESCONTINUAÇÃO (QUALQUER CAUSA)		DESCONTINUAÇÃO POR FALHA TERAPÊUTICA	DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO
	PLACEBO		PLACEBO	PLACEBO
	OR (95%IC)	RR (95%IC)	RR (95%IC)	RR (95%IC)
ARIPIRAZOL		<u>0,73 (0,60; 0,87)</u> ^(a) <u>0,73 (0,60; 0,87)</u> ^(b)		0,75 (0,42; 1,35) ^(a) 0,75 (0,42; 1,35) ^(b)
CLORPROMAZINA		1,09 (0,70; 1,60) ^(c) 1,06 (0,71; 1,59) ^(d)		
CLOZAPINA				
HALOPERIDOL		<u>0,87 (0,80; 0,95)</u> ^(f)		
OLANZAPINA				
PALIPERIDONA ORAL		<u>0,68 (0,61; 0,75)</u> ^(h)	<u>0,40 (0,33; 0,48)</u> ^(h)	1,04 (0,69; 1,57) ^(h)
PALIPERIDONA INJETÁVEL		<u>0,76 (0,70; 0,84)</u> ⁽ⁱ⁾		
QUETIAPINA				
RISPERIDONA	<u>0,39 (0,19; 1,78)</u> ^(e)	<u>0,38 (0,20; 0,73)</u> ^(j)		
ZIPRASIZONA				
TÍPICOS*				
ATÍPICOS [§]				
QUALQUER ANTIPSIKÓTICO [#]		<u>0,53 (0,46; 0,61)</u> ^(g)	<u>0,37 (0,31; 0,44)</u> ^(g)	1,16 (0,70; 1,91) ^(g)

QUADRO 17 – EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES INCLUÍDAS NA OVERVIEW PARA OS DESFECHOS DE TOLERABILIDADE. NOTA: Resultados apresentados como valor de efeito em RR ou OR. A comparação deve ser feita linha *versus* coluna. Os resultados destacados apresentam diferença estatística. *Típicos: Comparação entre a classe de antipsicóticos primeira geração *versus* placebo. [§]Atípicos: Classe de fármacos de segunda geração *versus* placebo. [#]Qualquer antipsicótico: comparação entre qualquer intervenção (antipsicótico) aprovado para esquizofrenia *versus* placebo. (a) Belgamwar et al., 2011; (b) El-Sayeh et al., 2006; (c) Adams et al., 2005; (d) Adams et al., 2014; (e) Song et al., 1997; (f) Adams et al., 2013; (g) Leucht et al., 2012; (h) Nussbaum et al., 2008; (i) Nussbaum et al., 2013; (j) Ratehalli et al., 2010.

Além dos resultados dos efeitos globais em relação ao placebo, foi possível também agrupar dados *head-to-head* capazes de conferir uma visão global do impacto dessas intervenções sobre desfechos em saúde para pacientes esquizofrênicos. Os QUADROS 18 e 19 apresentam as principais informações em relação à eficácia, enquanto que os QUADROS 20 e 21 reportam dados de incidência de eventos adversos e tolerabilidade (taxas de descontinuações), respectivamente.

SEM MELHORA CLÍNICA RR (IC 95%)								
	ARI	CLOR	CLOZ	OLA	QUE	RIS	ZIP	TÍP
ARI			1,05 (0,87; 1,27) ^(c)	1,06 (0,96; 1,17) ^(c)	0,92 (0,64; 1,32) ^(c)	1,08 (0,96; 1,21) ^(c)	0,97 (0,62; 1,52) ^(c)	
CLOZ				1,13 (0,93; 1,38) ^(a)	1,07 (0,85; 1,35) ^(a)	0,80 (0,43; 1,49) ^(a)	<u>0,12</u> <u>(0,02; 0,87)</u> ^(a)	<u>0,81</u> <u>(0,74; 0,88)</u> ⁽ⁱ⁾ <u>0,37</u> <u>(0,22; 0,63)</u> ^(k)
HAL		0,81 (0,64; 1,04) ^(g)						
OLA	0,95 (0,85; 1,05) ^(d)		0,99 (0,92; 1,07) ^(d)		0,90 (0,70; 1,16) ^(d)	0,94 (0,88; 1,01) ^(d)	0,83 (0,64; 1,09) ^(d)	
PAL ORAL					0,86 (0,73; 1,02) ^(h)	0,90 (0,73; 1,13) ^(h)		
QUE			0,94 (0,78; 1,13) ^(b)	1,11 (0,86; 1,43) ^(b)		1,07 (0,95; 1,22) ^(b)		0,96 (0,75; 1,23) ^(j)
RIS	0,88 (0,62; 1,24) ^(f)		1,07 (0,98; 1,16) ^(f)	1,06 (0,99; 1,13) ^(f)	0,93 (0,82; 1,05) ^(f)		1,02 (0,93; 1,12) ^(f)	
ZIP				1,20 (0,92; 1,56) ^(e)		0,98 (0,89; 1,07) ^(e)		

QUADRO 18 – EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES INCLUÍDAS NA OVERVIEW PARA O DESFECHO DE AUSÊNCIA DE MELHORA CLÍNICA . NOTA: Resultados apresentados como valor de efeito em RR. A comparação deve ser feita linha versus coluna. Os resultados destacados apresentam diferença estatística. ARI – aripiprazol; CLOZ – clozapina; HAL – haloperidol; OLA – olanzapina; PAL ORAL – paliperidona oral; QUE – quetiapina; RIS – risperidona; ZIP – ziprasidona; TÍP – classe de antipsicóticos típicos (1ª geração). (a) Asenjo et al., 2010; (b) Asmal et al., 2013; (c) Khana et al., 2014; (d) Komossa et al., 2010; (e) Komossa et al., 2009; (f) Komossa et al., 2011; (g) Leucht et al., 2008; (h) Nussbaum et al., 2008; (i) Essali et al., 2010; (j) Suttajit et al., 2013; (k) Wahlbeck et al., 1999

MUDANÇA NA ESCALA PANSS TOTAL								
Std. Mean Difference (95% IC)								
FÁRMACOS	ARI	CLOZ	OLA	PAL ORAL	QUE	RIS	ZIP	TÍP
ARI		-0,10 (-1,41; 1,22) ^(e)	0,61 (-0,23; 1,46) ^(e)		-0,88 (-3,15; 1,40) ^(e)	-0,69 (-1,49; 0,11) ^(e)	-1,74 (-3,68; 0,20) ^(e)	0,70 (-4,13; 5,53) ^(c)
CLOZ			1,97 (-0,71; 4,66) ^(a) 1,30 (-1,30; 4,00) ⁽ⁱ⁾		0,50 (-1,86; 2,85) ^(a) 0,50 (-1,90; 2,90) ⁽ⁱ⁾	-1,49 (-6,42; 3,44) ^(a) -0,04 (-5,1; 5,0) ⁽ⁱ⁾	0,50 (-6,72; 7,72) ^(a) 0,50 (-6,70; 7,70) ⁽ⁱ⁾	<u>-3,82</u> (-7,36; -0,28) ^(d)
OLA	-5,21 (-8,51; 1,91) ^(f)	-1,97 (-4,66; 0,71) ^(f)			<u>-3,66</u> (-5,39; -1,93) ^(f) <u>-3,70</u> (-5,4; -1,90) ⁽ⁱ⁾	-0,86 (-3,82; 2,11) ^(h)	-1,94 (-3,31; 0,58) ^(f)	-6,1 (-12,8; 0,60) ^(k)
PAL ORAL			2,42 (0,52; 5,35) ⁽ⁱ⁾					
QUE	1,62 (-0,89; 4,41) ^(b)	-0,50 (-2,85; 1,86) ^(b)	<u>3,67</u> (1,95; 5,39) ^(b)	<u>6,30</u> (2,77; 9,83) ^(b)		<u>1,67</u> (0,39; 2,96) ^(b)	-0,11 (-6,36; 6,14) ^(b) -0,1 (-6,40; 6,10) ⁽ⁱ⁾	0,09 (-2,14; 2,31) ^(m)
RIS							<u>-4,60</u> (-7,60; -1,70) ⁽ⁱ⁾	<u>-8,3</u> (-13,8; -2,70) ^(k) <u>-3,34</u> (-5,72; -0,96) ^(l)
ZIP		-0,50 (-7,72; 6,72) ^(g)	<u>8,32</u> (5,64; 10,99) ^(g)		0,11 (-6,14; 6,36) ^(g)	<u>3,91</u> (0,27; 7,55) ^(g)		

QUADRO 19 – EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES INCLUÍDAS NA OVERVIEW PARA O DESFECHO DE MUDANÇA NA ESCALA PANSS. NOTA: Resultados apresentados como valor de diferença padrão entre as médias (Std. Mean Difference). A comparação deve ser feita linha versus coluna. Os resultados destacados apresentam diferença estatística. ARI – aripiprazol; CLOZ – clozapina; OLA – olanzapina; PAL ORAL – paliperidona oral; QUE – quetiapina; RIS – risperidona; ZIP – ziprasidona; TÍP – classe de antipsicóticos típicos. (a) Asenjo et al., 2010; (b) Asmal et al., 2013; (c) Bhattacharjee et al., 2008; (d) Essali et al., 2010; (e) Khana et al., 2014; (f) Komossa et al., 2010; (g) Komossa et al., 2009; (h) Mudge et al., 2005 (meta-análises indiretas); (i) Leucht et al., 2009b; (j) Nussbaum et al., 2008; (k) Peuskens et al., 2001; (l) Song et al., 1997; (m) Suttajit et al., 2013.

INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS								
RR (95% IC)								
FÁRMACOS	ARI	CLOR	CLOZ	OLA	QUE	RIS	ZIP	TÍP
ARI			<u>0,67</u> (0,48; 0,95) ^(c)			<u>0,81</u> (0,73; 0,91) ^(c)		
HAL		<u>2,20</u> (1,11; 4,40) ^(g)						1,06 (0,94; 1,20) ^(b)
OLA			<u>0,65</u> (0,45; 0,94) ^(d)		1,04 (0,95; 1,13) ^(d)	1,05 (0,97; 1,13) ^(d)	0,95 (0,85; 1,07) ^(d)	
QUE	0,91 (0,71; 1,17) ^(a)		<u>0,42</u> (0,26; 0,66) ^(a)	0,96 (0,88; 1,05) ^(a)		1,01 (0,91; 1,13) ^(a)	1,03 (0,91; 1,17) ^(a)	<u>0,76</u> (0,64; 0,90) ^(h)
RIS	1,02 (0,95; 1,09) ^(f)		0,85 (0,51; 1,42) ^(f)	0,96 (0,88; 1,03) ^(f)	0,96 (0,85; 1,08) ^(f)		1,07 (0,98; 1,17) ^(f)	
ZIP				1,05 (0,94; 1,18) ^(e)	0,97 (0,85; 1,10) ^(e)	0,93 (0,86; 1,02) ^(e)		

QUADRO 20 – EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES INCLUÍDAS NA OVERVIEW PARA O DESFECHO DE INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS. NOTA: Resultados apresentados como valor de risco relativo (RR). A comparação deve ser feita linha *versus* coluna. Os resultados destacados apresentam diferença estatística. ARI – aripiprazol; CLOR – clorpromazina; CLOZ – clozapina; OLA – olanzapina; QUE – quetiapina; RIS – risperidona; ZIP – ziprasidona; TÍP – classe de antipsicóticos típicos. (a) Asmal et al., 2013; (b) Dold et al., 2015; (c) Khana et al., 2014; (d) Komossa et al., 2010; (e) Komossa et al., 2009; (f) Komossa et al., 2011; (g) Leucht et al., 2008; (h) Suttajit et al., 2013.

DESCONTINUAÇÕES (QUALQUER CAUSA)											
RR (95% IC)											
	ARI	CLOZ	CLOZ	HAL	OLA	PAL ORAL	QUE	RIS	ZIP	TÍP	ATÍP
ARI		0,95 (0,69; 1,27) ^(l)	1,41 (0,46; 4,29) ^(g)		1,15 (1,05; 1,25) ^(g)		0,80 (0,22; 2,87) ^(g)	1,02 (0,79; 1,32) ^(g)	0,94 (0,66; 1,34) ^(g) 0,86 (0,68; 1,07) ^(l)	0,92 (0,76; 1,10) ^(c) 0,86 (0,71; 1,06) ^(e)	1,08 (0,96; 1,21) ^(e)
CLOZ			1,34 (1,08; 1,67) ^(p)	6,12 (1,16; 32,38) ^(p)	1,39 (0,52; 3,71) ^(p)		1,12 (0,93; 1,36) ^(p)	0,63 (0,06; 6,09) ^(p)	1,17 (0,63; 1,19) ^(p)		
CLOZ	0,76 (0,51; 1,09) ^(l)	0,71 (0,48; 1,01) ^(l)		0,57 (0,40; 0,82) ^(l)	1,04 (0,93; 1,17) ^(a) 1,00 (0,68; 1,43) ^(l)	0,97 (0,63; 1,42) ^(l)	0,76 (0,50; 1,10) ^(l)	0,92 (0,73; 1,16) ^(a) 0,87 (0,59; 1,22) ^(l)	0,65 (0,43; 0,95) ^(l)	0,81 (0,67; 0,97) ^(f) 0,32 (0,20; 0,53) ^(s)	0,91 (0,71; 1,16) ^(r)
HAL	1,33 (1,11; 1,57) ^(l)	0,26 (0,08; 0,82) ^(k)					1,32 (1,11; 1,57) ^(l)		1,13 (0,93; 1,35) ^(l)	1,04 (0,87; 1,24) ^(d)	
OLA	0,87 (0,69; 1,09) ^(h) 0,76 (0,64; 0,90) ^(l)	0,72 (0,54; 0,94) ^(l)	0,96 (0,86; 1,08) ^(h)	0,58 (0,50; 0,66) ^(l)		0,97 (0,78; 1,20) ^(l)	0,82 (0,76; 0,88) ^(h) 0,76 (0,63; 0,91) ^(l)	0,88 (0,82; 0,94) ^(h) 0,87 (0,76; 1,0) ^(l)	0,79 (0,74; 0,85) ^(h) 0,65 (0,53; 0,79) ^(l)		
PAL ORAL	0,79 (0,61; 1,02) ^(l)	0,75 (0,53; 1,02) ^(l)		0,60 (0,48; 0,75) ^(l)	1,04 (0,89; 1,21) ⁽ⁿ⁾		0,79 (0,61; 1,01) ^(l)		0,68 (0,52; 0,88) ^(l)		
QUE	1,0 (0,59; 1,70) ^(b) 1,01 (0,80; 1,25) ^(l)	0,95 (0,69; 1,26) ^(l)	0,67 (0,18; 2,43) ^(b)		1,26 (1,12; 1,42) ^(b)	1,03 (0,61; 1,73) ^(b)		1,09 (1,00; 1,19) ^(b)	1,05 (0,97; 1,13) ^(b) 0,86 (0,68; 1,07) ^(l)	0,91 (0,81; 1,01) ^(q)	
RIS	1,06 (0,79; 1,41) ⁽ⁱ⁾ 0,88 (0,72; 1,06) ^(l)	0,83 (0,61; 1,08) ^(l)	1,10 (0,86; 1,41) ⁽ⁱ⁾	0,66 (0,58; 0,76) ^(l)	1,14 (1,07; 1,21) ⁽ⁱ⁾	1,12 (0,88; 1,40) ^(l)	0,94 (0,87; 1,02) ⁽ⁱ⁾ 0,87 (0,73; 1,04) ^(l)		0,90 (0,83; 0,98) ⁽ⁱ⁾ 0,75 (0,61; 0,91) ^(l)		
ZIP			1,0 (0,66; 1,51) ⁽ⁱ⁾		1,26 (1,18; 1,35) ⁽ⁱ⁾		0,95 (0,88; 1,03) ⁽ⁱ⁾	1,11 (1,02; 1,20) ⁽ⁱ⁾			
ATÍP										0,70 (0,64; 0,76) ^(m)	

QUADRO 21 – EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES INCLUÍDAS NA OVERVIEW PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÕES. NOTA: A comparação deve ser feita linha *versus* coluna. ARI – aripiprazol; CLOR – clorpromazina; CLOZ – clozapina; HAL – haloperidol; OLA – olanzapina; PAL ORAL – paliperidona oral; QUE – quetiapina; RIS – risperidona; ZIP – ziprasidona; ATÍP – atípicos; TÍP – típicos. (a) Asenjo et al., 2010; (b) Asmal et al., 2013; (c) Bhattacharjee et al., 2008; (d) Dold et al., 2015; (e) El-Sayeh et al., 2006; (f) Essali et al., 2010; (g) Khana et al., 2014; (h) Komossa et al., 2010; (i) Komossa et al., 2009; (j) Komossa et al., 2011; (k) Leucht et al., 2008; (l) Leucht et al., 2013 (resultados da MTC); (m) Martin et al., 2006; (n) Nussbaum et al., 2008; (o) Nussbaum et al., 2013; (p) Samara et al., 2014; (q) Suttajit et al., 2013; (r) Tuunainen et al., 2002; (s) Wahlbeck et al., 1999.

De maneira geral, nossos resultados indicam que os antipsicóticos atípicos (de segunda geração) apresentam perfil mais favorável em termos de eficácia, segurança e tolerabilidade do que os medicamentos típicos (LEUCHT et al., 2009; LEHMAN et al., 2010; STARGARDT et al., 2012). Porém, apesar de pertencerem à mesma classe de medicamentos, os antipsicóticos têm diferenças em termos de mecanismos de ação, o que pode justificar pequenas desigualdades nos perfis clínicos, como pôde ser observado ao longo de todo o nosso trabalho, fato este que pode dificultar a tomada de decisão terapêutica.

Boa parte dos *guidelines* e protocolos internacionais (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2002; CANADIAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2005; LEHMAN et al., 2010; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2010; 2013; HASAN et al., 2012; 2013) concordam que os antipsicóticos atípicos (exceto a clozapina), em monoterapia, devem ser a primeira linha de tratamento para a esquizofrenia, uma vez que demonstram maior tolerabilidade e menor riscos de sintomas extrapiramidais comparado aos fármacos típicos. Porém, não há recomendações específicas sobre qual antipsicótico deve ser utilizado como primeira estratégia terapêutica. A clozapina – em função do seu perfil farmacológico e eficácia terapêutica – é a mais indicada como opção para pacientes resistentes ou refratários.

No Brasil, entretanto, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia (BRASIL, 2013b) prevê que todo e qualquer antipsicótico (com exceção da clozapina, também indicada para pacientes resistentes) pode ser utilizado no tratamento da doença, sem ordem de preferência. Aliado a essa divergência, tem-se a disponibilidade pela RENAME, a nível nacional do SUS, de apenas alguns antipsicóticos típicos na atenção básica (haloperidol, clorpromazina). Somente pacientes refratários tem a opção de utilizar medicamentos atípicos do componente especializado (risperidona, olanzapina, clozapina, ziprasidona ou quetiapina). Desse modo, essa gestão não segue a mesma lógica disposta pelas recomendações internacionais e literatura científica atual e poderia ser revista, a fim de incorporar e disponibilizar o acesso a outros fármacos nas redes de saúde do país.

Nesse contexto, a reunião de todas as informações supracitadas, aliadas a possíveis estudos farmacoeconômicos e avaliações de custo, pode contribuir para enriquecer a pesquisa e a literatura baseada em evidências científicas com o estabelecimento de perfis de risco e benefício entre fármacos e embasar possíveis tomadas de decisão em saúde, em todos os níveis de gestão no Brasil e no mundo.

Sugere-se ainda que estudos e avaliações a longo prazo dos efeitos de cada fármaco em termos de eficácia, segurança e tolerabilidade sejam realizados e atualizados. Desfechos humanísticos, como qualidade de vida em pacientes com esquizofrenia são pontos que devem ser levados em consideração em estudos futuros, uma vez que podem impactar direta e indiretamente sobre a efetividade do tratamento e adesão terapêutica. Ademais, para além dos antipsicóticos típicos e atípicos de uso oral presentes no mercado, a avaliação mais aprofundada de medicamentos injetáveis de longa ação (como por exemplo, a paliperidona) é pertinente em psiquiatria por ser uma alternativa viável a pacientes não aderentes ao tratamento.

6 CONCLUSÃO

Nos últimos anos, novos antipsicóticos vêm sendo desenvolvidos para o tratamento da esquizofrenia e a reunião e sistematização de informações na literatura sobre sua eficácia, segurança e tolerabilidade serve de subsídio para guiar gestores, profissionais de saúde e órgãos reguladores de países como o Brasil em decisões na prática clínica e em políticas de saúde mental.

Em psiquiatria, para além da realização de ECRs *head-to-head* robustos, aliados à estudos de longa duração e avaliações farmacoeconômicas – para determinação da relação custo x benefício da intervenção, enfatiza-se a aplicação previa de ferramentas preditivas como meta-análises convencionais e MTC. As evidências disponibilizadas por estas técnicas são uma alternativa prática, rápida e útil na elaboração de conclusões sobre intervenções, o que permite delineamentos experimentais posteriores, otimizando custos e tempo.

Os resultados obtidos na revisão sistemática e meta-análises de estudos primários confirmam o pressuposto geral de que os antipsicóticos – mesmos os mais novos – apresentam perfil semelhante, com poucas diferenças entre si. No entanto, como a esquizofrenia é uma patologia crônica que afeta o paciente ao longo da vida, até mesmo pequenos benefícios podem ser importantes e, desse modo, devem ser considerados durante a escolha da terapia. Ademais, a *overview* ressaltou que antipsicóticos de segunda geração permanecem como padrões para manejo de psicoses, sendo os mais estudados e utilizados em protocolos terapêuticos mundiais. A recente introdução de fármacos como a asenapina e lurasidona alternativas terapêuticas adicionais parece promissora. Outros fármacos como iloperidona, sertindol, blonanserin e perospirona ainda precisam ser mais extensamente estudados, uma vez que as evidências existentes não suportam nenhum diferencial para seu uso.

Por fim, ainda há algumas lacunas a serem preenchidas no âmbito da saúde baseada em evidências, incluindo a elucidação completa da fisiopatologia da esquizofrenia, aliada a elaboração de alternativas terapêuticas com perfil ainda mais favorável aos pacientes e geração de informações científicas que sejam capazes de sustentar ações e decisões em saúde.

REFERÊNCIAS

ABREU, P. B. et al. Prevenção e tratamento de efeitos adversos de antipsicóticos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 1, p. 41-44, 2000.

ACADIA PHARMACEUTICALS. 2012 Annual Report. **Pimavanserin**. Disponível em: <www.acadia-pharm.com>. Acesso em: 22/07/2014.

AGID, O. et al. Meta-regression analysis of placebo response in antipsychotic trials, 1970-2010. **American Journal of Psychiatry**, v. 170, n., p.1335-1344, 2013.

AKOBENG, A. K. Principles of evidence based medicine. **Archives of Disease in Childhood**, v. 90, p. 840-844, 2005.

ALLEN, M.H. et al. Efficacy and Safety of Loxapine for Inhalation in the Treatment of Agitation in Patients With Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 72, n. 10, p. 1313-1321, 2011.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia**. 2 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2010.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-V)**. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Panorama dos Dados do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados: Um Sistema para o Monitoramento de Medicamentos no Brasil. **Boletim de Farmacoepidemiologia SNGPC**, v. 2, p. 1-9, 2011.

ATALLAH, A. N. **Metodologia de Pesquisa Aplicada e Avaliação em Ciências da Saúde**. Revisão Sistemática e da Literatura Médica e Metanálise. UNESP-UNIFESP, 1997.

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Revisão Sistemática da Literatura e Metanálise. In:_____. **Medicina Baseada em Evidências: fundamentos para a pesquisa clínica**. São Paulo: Lemos - Editorial, p.40-47ed. 1998.

AYRES, A. de M. **Disfunções cognitivas em sujeitos portadores de esquizofrenia no Brasil: amplitude, gravidade e relação com a demora no acesso ao tratamento médico**. 217 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

BAKER, G. B.; DURSUN, S. Novas perspectivas e diretrizes na terapêutica da esquizofrenia: avanços relacionados com os sistemas não dopaminérgicos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. 4, p. 336-338, 2010.

BARNES, T. R. E. et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. **Journal of Psychopharmacology**, p. 1-54, 2011.

BARRY, S. J. E. GAUGHAN, T. M. HUNTER, R. Schizophrenia. **Clinical Evidence**, v. 06, p. 1-170, 2012.

BEAULIEU, J. M.; GAINETDINOV, R.R. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. **Pharmacological Reviews**, v. 63, n. 1, p.182-217, 2011.

BERRIOS, G. E. et al. Schizophrenia: A Conceptual History. **International Journal of Psychology and Psychological Therapy**, v. 3, n. 2, p. 111-140, 2003.

BERWANGER, O. et al. Como Avaliar Criticamente Revisões Sistemáticas e Metanálises? **Revista Brasileira de Saúde Intensiva**, v. 4, n. 19, 475-480, 2007.

BHATI, M. T. Defining Psychosis: The Evolution of DSM-5 Schizophrenia Spectrum Disorders. **Current Psychiatry Reports**, v. 15, n. 409, p. 1-7, 2013.

BLOOM, D. E. et al. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011. Disponível em: < www.weforum.org/EconomicsOfNCD>. Acesso em: 27/07/2014.

BOBO, W. V. Asenapine, iloperidone and lurasidone: critical appraisal of the most recently approved pharmacotherapies for schizophrenia in adults. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 6, n. 1, p. 61-69, 2013.

BOYDA, H. N. et al. Metabolic Side-Effects of the Novel Second-Generation Antipsychotic Drugs Asenapine and Iloperidone: A Comparison with Olanzapine. **Plos One**, v. 8, n. 1, p. 1-11, 2013.

BORESTEIN, M.; HEDGES, L.; ROTHSTEIN, H. Meta-Analysis Fixed effect vs. random effects, 2007. Disponível em: < <http://www.meta-analysis.com/downloads/Meta-analysis%20fixed%20effect%20vs%20random%20effects.pdf>>. Acesso em: 15/01/2015.

BPJ. Prescribing Atypical Antipsychotics in General Practice. **Best Practice Journal New Zealand**, n. 40, p. 14-23, 2011.

BRASIL. Portaria n. 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 31 dez. 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria n. 846, de 31 de outubro de 2002. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 04 nov. 2002.

BRASIL. Portaria n. 2981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 30 nov. 2009.

BRASIL. RDC n. 36 de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 5 ago. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação nacional de medicamentos essenciais - RENAME 2013**. 8. ed. Brasília, 2013a.

BRASIL. Portaria n. 364 de 9 de abril de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 10 abr. 2013b.

BRIDGMAN, A. et al. **Addiction, Comorbidity in Psychiatry, Neuropsychiatry, Schizophrenia, Substance Use Disorder**. 2013. Disponível em: <<http://www.psychiatrytimes.com/addiction/understanding-neurobiological-basis-drug-abuse-comorbidity-schizophrenia#sthash.R6RHJoiD.dpuf>>. Acesso em: 15/06/2014.

BRUIJNZEEL D. et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a critical evaluation. **Expert Opinion Pharmacotherapy**, v. 16, n. 10, p. 1559-1565, 2015.

BUSNER, J.; TARGUM, S. D. The Clinical Global Impression Scale: Applying a Research Tool to Clinical Practice. **Psychiatry**, July, p. 29-37, 2007.

CACCIA, S., PASINA, L. NOBILI, A. New atypical antipsychotics for schizophrenia: iloperidone. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 4, p. 33–48, 2010.

CANADIAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. **Clinical Practice Guidelines – Treatment of Schizophrenia**. Ottawa, Canada: CPA, 2005.

CARIAS, C. M. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. **Revista Brasileira de Saúde Pública**, v. 45, n. 2, p. 233-240, 2011.

CASTRO, A. A. **Revisão Sistemática e Meta-análise**. 2001. Disponível em: <<http://www.evidencias.com/aldemar>>. Acesso em: 01/072014.

CHAKOS, M. et al. Effectiveness of Second-Generation Antipsychotics in Patients With Treatment-Resistant Schizophrenia: A Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. **American Journal of Psychiatry**, v. 158, n. 1, p. 518–526, 2004.

CHAVES, C. et al. Glutamate-N-methyl-D-aspartate receptor modulation and minocycline for the treatment of patients with schizophrenia: an update. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 42, n. 11, p. 1002-1014, 2009.

CHAVES, A. C.; SHIRAKAWA, I. Escala das síndromes negativa e positiva – PANSS e seu uso no Brasil. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 25, n. 6, p. 337-343, 1998.

CHASSANIOL, J. L. Troubles Psychiques. **Schizophrénies**. Psycom, Paris, France, 2013. Disponível em: <www.psycom.org>. Acesso em: 05 de maio de 2014.

CHIEN, W. T.; YIP, A. LK. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part I: an overview and medical treatments. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 9, p. 1311-1332, 2013.

CITROME, L. Asenapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic. **International Journal of Clinical Practice**, v. 63, n. 12, p. 1762-1784, 2009.

CITROME, L. Aerosolised antipsychotic assuages agitation: inhaled loxapine for agitation associated with schizophrenia or bipolar disorder. **International Journal of Clinical Practice**, v. 65, n. 3, p. 330-340, 2011.

CITROME, L. Inhaled loxapine for agitation revisited: focus on effect sizes from 2 Phase III randomized controlled trials in persons with schizophrenia or bipolar disorder. **International Journal of Clinical Practice**, v. 66, n. 3, p. 318-325, 2012.

CITROME, L. A review of the pharmacology, efficacy and tolerability of recently approved and upcoming oral antipsychotics: an evidence-based medicine approach. **CNS Drugs**, v. 27, n. 11, p. 879-911, 2013.

CORDEIRO, A. M. et al. Revisão Sistemática: uma Revisão Narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 34, n. 6, p. 428-431, 2007.

CORRELL, C. U. et al. Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Schizophrenia Bulletin**, v. 35, n. 2, p. 443–457, 2009.

COYLE, J. T. Nitric Oxide and Symptom Reduction in Schizophrenia. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 7, p. 664-665, 2013.

DAVIS, J. M. A Meta-analysis of the Efficacy of Second-Generation Antipsychotics. **Archives of General Psychiatry**, v. 60, p. 553-564, 2003.

DE LIMA, M. S. et al. The Portuguese version of the Clinical Global Impression – Schizophrenia Scale: validation study. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Brief Report, 2007.

DÉSAMÉRICQ, G. *et al.* Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 70, n. 2, p.127-34, 2014.

DIAS, S. et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 29, n. 7-8, p.932-44, 2010.

DIB, R. P. E. Como praticar a medicina baseada em evidências. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2007.

DIVAC, N. et al. Second-Generation Antipsychotics and Extrapiramidal Adverse Effects. **BioMed Research International**, p. 1-7, 2014.

DONEGAN, S. *et al.* Indirect comparisons: a review of reporting and methodological quality. **PLoS One**, v. 5, n. 11, p.e11054, 2010.

ELKIS, H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, n. 22, v. 1, p. 23-26, 2000.

ELKIS, H.; GATTAZ, W. F. Algumas Recomendações para Estudos com Placebo. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 4, p. 153-154, 2000.

ELKIS, H.; MELTZER, H. Y. Esquizofrenia Refratária. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, n. 29, v. 2, p. 41-47, 2007.

EMA. European Medicines Agency. Sciences Medicines Health. 2014. Disponível em: <<http://www.ema.europa.eu/ema>>. Acesso em: 20 de outubro de 2014.

FALKAI, P. et al. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o Tratamento Biológico da Esquizofrenia Parte 1: Tratamento agudo. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 33, n. 1, p. 7-64, 2006.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. **Drugs Information**. 2014. Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>>. Acesso em 15 de abril de 2014.

FRÅNBERG, O. et al. Asenapine, a novel psychopharmacologic agent: preclinical evidence for clinical effects in schizophrenia. **Psychopharmacology**, v. 196, p. 417–429, 2008.

FUCHS, F. D.; COSTA, A. F.; MOREIRA, L. B. Antipsicóticos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, B. C. (Ed.). **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 577-586.

GHOSH, R.; BHATIA, M. S.; BHATTACHARYA, S. K. Blonanserin in management of schizophrenia. **Delhi Psychiatry Journal**, v. 15, n. 2, p. 406-411, 2012.

GOH, C.; ANGIUS, M. The Stress-vulnerability Model how does Stress impact on Mental Illness at the Level of the Brain and what are the Consequences? **Psychiatry Danubina**, v. 22, n. 2, p. 198–202, 2010.

GOHIL, K.; CARRAMUSA, B. Schizophrenia therapy options increasing. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 39, n. 9, p.646-7, 2014.

GORDON, J. A. Testing the glutamate hypothesis of schizophrenia. **Nature Neuroscience**, v. 13, n. 1, 2010. Disponível em: <<http://www.readcube.com/articles/10.1038/nn0110-2>>. Acesso em: 15/06/2014.

GØTZSCHE, P. C.; YOUNG, A. H. Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? **BMJ**, v. 350, p. 1-3, 2015.

GRILLO, R. J. **Fator neurotrófico derivado do cérebro e esquizofrenia**. 98 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) – Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

GROSS, N. et al. Safety and Tolerability of Inhaled Loxapine in Subjects with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease—Two Randomized Controlled Trials. **Journal Of Aerosol Medicine And Pulmonary Drug Delivery**, v. 27, p. 1-10, 2014.

GUY, W (ed). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, 1976.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Tratado de Fisiologia Médica. 11 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HAN OH, G., YU, J.C.; CHOI, K.S; JOO, E.J.; JEONG, S.H. Simultaneous Comparison of Efficacy and Tolerability of Second-Generation Antipsychotics in Schizophrenia: Mixed-Treatment Comparison Analysis Based on Head-to-Head Trial Data. **Psychiatry Investigation**, v. 12, n. 1, p. 46-54, 2015.

HALBREICH, U. et al. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. **Psychoneuroendocrinology**, v. 28, p. 53–67, 2003.

HALLAK, J. E. C. et al. Rapid Improvement of Acute Schizophrenia Symptoms After Intravenous Sodium Nitroprusside: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial. **JAMA Psychiatry**, p. 1-9, 2013.

HASAN, A. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 13, p. 318-378, 2012.

HASAN, A. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 14, p. 2-44, 2013.

HIGGINS, J. P. T. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. **British Medical Journal**, v. 327, n. 7414, p.557-560, 2003.

HOENIG, J. The concept of Schizophrenia. Kraepelin-Bleuler-Schneider. **The British Journal of Psychiatry**, v. 142, p. 547-556, 1983.

HOOD, S. D. et al. Antipsychotics: Specific treatments and disorders. **Psychiatry**, v. 6, n. 7, p. 295-300, 2007.

HORACEK, J. et al. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs and the Neurobiology of Schizophrenia. **CNS Drugs**, v. 20, n. 5, p. 389-409, 2006.

HUEDO-MEDINA, T. B. *et al.* Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? **Psychological Methods**, v. 11, n. 2, p.193-206, 2006.

HUNTER, R. Developing tomorrow's antipsychotics: the need for a more personalised approach. **Advances in Psychiatric Treatment**, v. 20, n., p.3-12, 2014.

INTERNATIONAL STATISTICAL CLASSIFICATION OF DISEASES AND RELATED HEALTH PROBLEMS. 10 ed. **The ICD-10: Clinical descriptions and diagnostic guidelines**. Geneva: World Health Organization, 1992.

ISD SCOTLAND. Information Service Division. Drugs used in psychoses and related disorders. Prescribing Data – Drugs. 2014. Disponível em: <http://showcc.nhsscotland.com/isd/information-and-statistics.jsp;jsessionid=13244A814FAAA70C1AF986378CD9A313?pContentID=3670&p_applic=CCC&p_service=Content.show&>. Acesso em: 25/07/2014.

INGRAM, R. E.; LUXTON, D. D. Vulnerability-Stress Models. In: HANKIN, B. L.; ABELA, J. R. Z. (Ed.). **Development of psychopathology: A vulnerability-stress perspective**. New York: Sage, 2005, p. 32-46.

JADAD, A. R. E. A. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? . **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p.1-12, 1996.

JANSEN, J. P. et al. Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons. **Value Health**, v. 11, n. 5, p.956-64, 2008.

JANSEN, J. P. et al. Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. **Value in Health**, v. 14, p.417-428, 2011.

JANSEN, J. P. et al. Indirect Treatment Comparison/Network Meta-Analysis Study Questionnaire to Assess Relevance and Credibility to Inform Health Care Decision Making: An ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force Report. **Value in Health**, v. 17, p. 157-173, 2014.

JARSKOG, L. F.; MIYAMOTO, S.; LIEBERMAN, J. A. Schizophrenia: New Pathological Insights and Therapies. **Annual Review of Medicine**, v. 58, p. 49-61, 2007.

JAVITT, D. C. Glutamatergic theories of schizophrenia. **The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences**, v. 47, n. 1, p. 1-13, 2010.

JURUENA, M. F.; de SENA, E. P.; de OLIVEIRA, I. R. Sertindole in the Management of Schizophrenia. **Journal of Central Nervous System Disease**, n. 3, p. 75-85, 2011.

JUSTO, L. P.; SOARES, B. G. D. O.; CALIL, H. M. Revisão Sistemática, Metanálise e Medicina Baseada em Evidências: considerações conceituais. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 54, n. 3, p.242-247, 2005.

KAMAJIAN, A. T. **Schizophrenia Images and Pictures of Brains**. 2010. Disponível em: <<http://www.schizophrenia.com/schizpictures.html> 2010>. Acesso em: 17/06/2014.

KAPUR, S. et al. Relationship Between Dopamine D2 Occupancy, Clinical Response, and Side Effects: A Double-Blind PET Study of First-Episode Schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, v. 157, p. 514-520, 2000.

KAYO, M. **Tempo de resposta a tratamento antipsicótico na esquizofrenia de início recente: um estudo randomizado e controlado de 12 semanas**. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2010.

KHALID, S. K. et al. Five steps to conducting a systematic review. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 96, p. 118-121, 2003.

KIBRET, T.; RICHER, D.; BEYENE, J. Bias in identification of the best treatment in a Bayesian network meta-analysis for binary outcome: a simulation study. **Clinical Epidemiology**, v. 6, p. 451-460, 2014.

LALKHEN, A. G.; MCCLUSKEY, A. Statistics V: Introduction to clinical trials and systematic reviews. **Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain**, v. 8, n. 4, p. 143-146, 2008.

LAU, J.; IOANNIDIS, J. P. A.; SCHMID, C. H. Quantitative Synthesis in Systematic Reviews. **Annals of Internal Medicine**, v. 127, n. 9, p.820-826, 1997.

LEHMAN, A. F. et al. **Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia**. American Psychiatric Association. 2.ed, 2010. Disponível em: <http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf>. Acesso em 25/05/2015.

LEUCHT, S. et al. A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, v. 166, p. 152-163, 2009.

LEUCHT, C. et al Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. **Schizophrenia Research**, v. 127, p. 83–92, 2011.

LEUCHT, S.; TARDY, M.; KOMOSSA, K.; et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **Lancet**, v. 379, n. 9831, p. 2063–71, 2012.

LEUCHT, S. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. **The Lancet**, v. 382, p. 951-962, 2013.

LEWIN, S. et al. SUPPORT Tools for evidence-informed health Policymaking (STP). **8**. Deciding how much confidence to place in a systematic review. **Health Research Policy and Systems**, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2009.

LEWIS, D. A.; LEVITT, P. Schizophrenia as a Disorder of Neurodevelopment. **Annual Review of Neuroscience**, v. 25, p. 409-432, 2002.

LIEBERMAN, J. A. *et al.* Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. **New England Journal of Medicine**, v. 335, n. 12, p.1209-1223, 2005.

LINDNER, L. M. et al. Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, p. 1-7, 2009.

LITTELL, J., et al. **Systematic Reviews e Meta-Analysis**. New York, Oxford University Press, Inc. 2008.

LOPES, A. A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 3, p. 285-288, 2000.

LOPES, A. A. Medicina Baseada em Evidências: Potenciais Contribuições para a Educação Médica Continuada. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 78, n. 1, p. 25-30, 2008.

LU, G.; ADES, A. E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, v. 23, n. 20, p.3105-24, 2004.

LUMLEY, T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, v. 21, n. 16, p.2313-24, 2002.

MACKAY, M. et al. Modulation of Central Nitric Oxide as a Therapeutic Strategy for Schizophrenia. **Bulletin of Clinical Psychopharmacology**, v. 20, n. 2, p. 115-119, 2010.

MANCHIKANTI, L. Evidence-Based Medicine, Systematic Reviews, and Guidelines in Interventional Pain Management, Part I: Introduction and General Considerations. **Pain Physician**, v. 11, p. 161-186, 2008.

MANCUSO, A. C. B. **Métodos Bayesianos em Meta-análise**. 82 f. Monografia (Bacharelado em Estatística) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, 2010.

MARI, J. J.; LEITÃO, R. J. A epidemiologia da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, p. 15-17, 2000.

MATEUS, M. D. **Políticas de Saúde Mental**: baseado no curso Políticas Públicas de Saúde Mental do CAPS Luiz R. Cerqueira. São Paulo: Instituto de Saúde, 2013.

MCGLASHAN, T. H.; WOODS, S. **Early Antecedents and Detection of Schizophrenia**. 2011. Disponível em: <<http://www.psychiatrytimes.com/schizophrenia/early-antecedents-and-detection-schizophrenia>>. Acesso em: 17/06/2014.

MCGRATH J. et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. **BMC Medicine**, v. 28, n. 2, p. 1-22, 2004.

MELTZER, H. Y. et al. Pimavanserin, a selective serotonin (5-HT)_{2A}-inverse agonist, enhances the efficacy and safety of risperidone, 2 mg/day, but does not enhance efficacy of haloperidol, 2 mg/day: Comparison with reference dose risperidone, 6 mg/day. **Schizophrenia Research**, v. 141, p. 144-152, 2012.

MELTZER, H. Y.; ROTH, B. L. Lorcaserin and pimavanserin: emerging selectivity of serotonin receptor subtype-targeted drugs. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 123, n. 12, p. 4986-4991, 2013.

MESSIAS, E. et al. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. **Psychiatry Clinics of North America**, v. 30, n. 3, p. 323-38, 2007.

MILLER, R. Mechanisms of Action of Antipsychotic Drugs of Different Classes, Refractoriness to Therapeutic Effects of Classical Neuroleptics, and Individual Variation in Sensitivity to their Actions. **Current Neuropharmacology**, v. 7, p. 302-314, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Paliperidona para o tratamento da esquizofrenia**. Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2009. 24 p. Parecer técnico.

MIYAMOTO, S. et al. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. **Molecular Psychiatry**, v. 10, p. 79-104, 2005.

MONTEIRO, I. de C.; LOUZÃ, M. R. Alterações cognitivas na esquizofrenia: consequências funcionais e abordagens terapêuticas. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 34, n. 2, p. 179-183, 2007.

MORTIMER, A. M. Symptom rating scales and outcome in schizophrenia. **British Journal of Psychiatry**, v. 191, n. 50, p. 7-14, 2007.

MUSCATELLO, M. R. A. Emerging treatments in the management of schizophrenia – focus on sertindole. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 4, p. 187-201, 2010.

NAMI. National Alliance on Mental Illness of Greater Chicago. Mental Health 2013: An Important Public Health Issue, 2013. Disponível em: <www.namigc.org> . Acesso em: 15/07/2014.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. NICE. **Guidance on the Use of Newer (Atypical) Antipsychotic Drugs for the Treatment of Schizophrenia**. Technology Appraisal Guidance 43. London, 2002.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. NICE clinical guideline 178. **Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management**. 2014. Disponível em: <guidance.nice.org.uk/cg178>. Acesso em: 10/06/2014.

NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH. NIMH. **Mental Health Medications**. National Institutes of Health, n. 12, 2012.

NETO, A. G. de A. A. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 34, n. 2, p. 198-203, 2007.

NICOLINO, P. S. Esquizofrenia: adesão ao tratamento e crenças sobre o transtorno e terapêutica medicamentosa. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 3, p. 708-715, 2011.

NIELSEN, R. E.; NIELSEN, J. Antipsychotic Drug Treatment for Patients with Schizophrenia: Theoretical Background, Clinical Considerations and Patient Preferences. **Clinical Medicine Therapeutics**, v. 1, p. 1053-1068, 2009.

NIELSEN, J. et al. QT dynamics during treatment with sertindole. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 5, n. 1, p. 26-31, 2015.

NUDMAMUD-THANOI, S. Neurochemical Abnormalities in Schizophrenia. **Naresuan University Journal**, v. 13, n. 1, p. 61-72, 2005.

OKUGAWA, G. et al. Randomized clinical comparison of perospirone and risperidone in patients with schizophrenia: Kansai Psychiatric Multicenter Study. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 63, p. 322-328, 2009.

OLIVEIRA, I. R. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 1, p. 38-40, 2000.

OLIVEIRA, A. S. R. da S. F. **Conceptualização Histórica da Esquizofrenia**. 37 f. Monografia (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina do Porto, Portugal, 2010.

PARKER, C. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia. **Progress in Neurology and Psychiatry**, p. 1-11, 2013.

PMDA. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan. **Drug and Medical Devices Reviews – Approved Products**. 2014. Disponível em: <<http://www.pmda.go.jp/english/>>. Acesso em: 15 de abril de 2014.

PHRMA. Biopharmaceutical Research Companies Are Developing More Than 100 Medicines to Treat Mental and Addictive Disorders. Report. **Medicine in Development for Mental Health**, 2014.

PISSINI, C. F. **Aplicações em Meta-análises sob um enfoque Bayesiano usando dados médicos**. Dissertação (Mestrado em Estatística) – Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, 2006.

POPOV, N. T. et al. Epigenetic Aspects in Schizophrenia Etiology and Pathogenesis. **Folia Medica**, v. 54, n. 2, p. 12-16, 2012.

POZNIĆ JEŠIĆ, M. et al. Extrapiramidal Syndromes caused by Antipsychotics. **Medicinski Pregled**, v. 45, p. 521-526, 2012.

RABINOWITZ, J. et al. Dropout Rates in Randomized Clinical Trials of Antipsychotics: A Meta-analysis Comparing First- and Second-Generation Drugs and an Examination of the Role of Trial Design Features. **Schizophrenia Bulletin**, v. 35, n. 4, p.775–788, 2009.

RADO, T. J.; JANICAK, P. G. Long-term efficacy and safety of iloperidone: an update. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 10, p.409-415, 2014.

RAMOS, M. G.; ROCHA, F. L. Eficácia e segurança dos antipsicóticos atípicos nas demências: uma revisão sistemática. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, n. 3, p. 218-224, 2006.

RANG, H. P. et al. Fármacos Antipsicóticos. In: _____. **Farmacologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 545-556.

SACKETT, D. L. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **BMJ**, v. 312, p. 71-72, 1996.

SADDICHHA, S.; CHATURVEDI, S. K. Clinical Practice Guidelines in Psychiatry: More Confusion Than Clarity? A Critical Review and Recommendation of a Unified Guideline. **ISRN Psychiatry**, p. 1-8, 2014.

SALANTI, G.; ADES, A. E.; IOANNIDIS, J. P. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 2, p. 163-171, 2011.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de Revisão Sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v.11, n. 1, p. 83-89, 2007.

SCARFF, J. R.; CASEY, D. A. Newer Oral Atypical Antipsychotic Agents: A Review. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 36, n. 12, p.832-841, 2012.

SHEA, B. J. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Medical Research Methodology**, v. 7, n. 10, p. 1-7, 2007.

SHIRAKAWA, I. Aspectos gerais do manejo do tratamento de pacientes com esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 1, p. 56-58, 2000.

SHORE, B. J.; NASREDDINE, A. Y.; KOCHER, M. S. Overcoming the Funding Challenge: The Cost of Randomized Controlled Trials in the Next Decade. **The Journal of Bone & Joint Surgery**, v. 94, n. 1, p.101-06, 2012.

SIEVER, L. J.; DAVIS, K. L. The Pathophysiology of Schizophrenia Disorders: Perspectives From the Spectrum. **American Journal of Psychiatry**, v. 161, p. 398-413, 2004.

SILVA, R. C. B. da. Esquizofrenia: uma Revisão. **Psicologia USP**, v. 17, n. 4, p. 263-285, 2006.

SILVA, M. A. **Planejamento, síntese, biotransformação e avaliação farmacológica de novos candidatos a protótipos de fármacos antipsicóticos**. 105 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2010.

SILVA, V. et al. *Overview* de revisões sistemáticas – um novo tipo de estudo. Parte II. **Diagn Tratamento**, v. 19, n. 1, p. 29-41, 2014.

SMITH, V. et al. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. **BMC Medical Research Methodology**, v. 11, n. 15, p. 1-6, 2011.

SOBIERAJ, D. M. et al. Methods used to conduct and report Bayesian mixed treatment comparisons published in the medical literature: a systematic review. **BMJ Open**, n. 3, 2013.

SONG, F. et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. **BMJ**, v. 338, p. 1-7, 2009.

STANG, A. et al. Is It Always Unethical to Use a Placebo in a Clinical Trial? **PLoS Medicine Database**, v. 2, n. 3, p. 177-180, 2005.

STATISTA. The Statistics Portal. Top antipsychotic drugs by prescriptions dispensed in the U.S. 2011-2012. Pharmaceutical Products and Marketing.

Disponível em: <<http://www.statista.com/statistics/242494/leading-prescriptions-dispensed-antipsychotic-drugs-in-the-us/>> . Acesso em: 25/07/2014.

STARGARDT, T. et al. Effectiveness and cost of atypical versus typical antipsychotic treatment in a nationwide cohort of patients with schizophrenia in Germany. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 32, n. 5, p. 602-607, 2012.

SZEGEDI, A. et al. Meta-analyses of the efficacy of asenapine for acute schizophrenia: comparisons with placebo and other antipsychotics. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 73, n. 12, p. 1533-40, 2012.

TAKAHASHI, M. S. et al. Predictors of Discontinuation of Antipsychotic Therapy in Patients with Acute Schizophrenia : A 1-Year Observational Study with More Than 1000 Patients. **Open Journal of Psychiatry**, v. 4, p. 364-371, 2014.

TAKEKITA, Y. et al. A 12-week randomized, open-label study of perospirone versus aripiprazole in the treatment of Japanese schizophrenia patients. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 40, p. 110-114, 2013.

TANDON, R. The Nosology of Schizophrenia: Toward DSM-5 and ICD-11. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 35, p. 557-569, 2013.

TANDON, R. et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. **Schizophrenia Research**, v. 150, n. 1, p. 3-10, 2013.

TENJIN, T. et al. Profile of blonanserin for the treatment of schizophrenia. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 9, p. 587-594, 2013.

THE COCHRANE COLLABORATION. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0. Oxford, England, Higgins JPT, Green S, editors. 2011.

UMAN, L. S. Systematic Reviews and Meta-Analyses. **Journal of Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 57-59, 2011.

ÜÇÖK, A.; GAEBEL, W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. **World Psychiatry**, v. 7, n. 1, p. 58-62, 2008.

VALLIANATOU, K. Antipsychotics: Treatment Strategy And Psychopharmacology. **Medicine**, v. 40, n. 12, p. 676-678, 2012.

VITA, A. S. et al. Factors related to different reasons for antipsychotic drug discontinuation in the treatment of schizophrenia: A naturalistic 18-month follow-up study. **Psychiatry Research**, v. 200, p. 96-101, 2012.

VYAS, N. S. et al. Recent Developments in Neurochemical Imaging in Schizophrenia: An Update. **Current Medicinal Chemistry**, v. 20, p. 351-356, 2013.

WALKER, E. et al. Schizophrenia: Etiology and Course. **Annual Review of Psychology**, v. 55, p. 401-430, 2004.

WALTER, G.; REY, J. M. The relevance of herbal treatments for psychiatric practice. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 33, n. 4, p. 482-489, 1999.

WANG, S. M. et al. Asenapine, Blonanserin, Iloperidone, Lurasidone, and Sertindole: Distinctive Clinical Characteristics of 5 Novel Atypical Antipsychotics. **Clinical Neuropharmacology**, v. 36, n. 6, p. 223-238, 2013.

WANNMACHER, L.; FUCHS, F. D. Conduita terapêutica embasada em evidências. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 3, p. 237-241, 2000.

WEIDEN, P. J. Iloperidone for the Treatment of Schizophrenia: An Updated Clinical Review. **Clinical Schizophrenia & Related Psychoses**, p. 34-44, 2012.

WELLS, G. A. S., S.A.; CHEN, L.; KHAN, M.; COYLE, D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. **Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**, 2009.

WHO. World Health Organization. **Mental Health: Schizophrenia**. 2014. Disponível em: <http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/>. Acesso em: 21 de abril de 2014.

WOO, Y. S.; WANG, H. R.; BAHK, W. M. Lurasidone as a potential therapy for bipolar disorder. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 9, p. 1521-1529, 2013.

YASUI-FURUKORI, N. Update on the development of lurasidone as a treatment for patients with acute schizophrenia. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 6, p. 107-115, 2012.

YILDIZ, A. E. et al. Critical Issues on the Use of Network Meta-analysis in Psychiatry. *Harv Rev Psychiatry*, v. 22, n. 6, p. 367-372, 2014.

YILMAZ, Z. et al. Antipsychotics, dopamine D2 receptor occupancy and clinical improvement in schizophrenia: A meta-analysis. **Schizophrenia Research**, v. 140, n., p.214-220, 2012.

YOUNG, A. M. J. W. Evaluation of the Clinical Efficacy of Asenapine in Schizophrenia. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 11, n. 12, p. 2107-2115, 2010.

ZOLTOWSKI, A. P. C. et al. Qualidade Metodológica das Revisões Sistemáticas em Periódicos de Psicologia Brasileiros. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 30, n. 1, p. 97-104, 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

SCOPUS

#1((TITLE-ABS-KEY(clinical) AND TITLE-ABS-KEY(trial) OR TITLE-ABS-KEY(clinical trials) OR TITLE-ABS-KEY(random*) OR TITLE-ABS-KEY(random allocation) OR TITLE-ABS-KEY(therapeutic use)))

#2((TITLE-ABS-KEY(Sodium nitroprusside)OR TITLE-ABS-KEY(Nipride) OR TITLE-ABS-KEY(Nitropress) OR TITLE-ABS-KEY(Asenapine) OR TITLE-ABS-KEY(Saphris) OR TITLE-ABS-KEY(Sycrest) OR TITLE-ABS-KEY(Iloperidone) OR TITLE-ABS-KEY(Fanapt) OR TITLE-ABS-KEY(Zomaril) OR TITLE-ABS-KEY(HP 783) OR TITLE-ABS-KEY(Lurasidone) OR TITLE-ABS-KEY(Latuda) OR TITLE-ABS-KEY(SM 13496) OR TITLE-ABS-KEY(Sertindole) OR TITLE-ABS-KEY(Serdolect) OR TITLE-ABS-KEY(Serlect) OR TITLE-ABS-KEY(LU 23-174) OR TITLE-ABS-KEY(Blonanserin) OR TITLE-ABS-KEY(Lonasen) OR TITLE-ABS-KEY(AD 5423) OR TITLE-ABS-KEY(Perospirone) OR TITLE-ABS-KEY(Lullan) OR TITLE-ABS-KEY(SM 9018) OR TITLE-ABS-KEY(Pimavanserin) OR TITLE-ABS-KEY(ACP-103) OR TITLE-ABS-KEY(Loxapine inhal*) OR TITLE-ABS-KEY(Adasuve)))

#3 ((TITLE-ABS-KEY(schizophrenia) OR TITLE-ABS-KEY(schizophrenic disorder)))

#1 AND #2 AND #3

Filtros: Document Type (Article, Article in Press) = AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar") OR LIMIT-TO(DOCTYPE, "ip"))AND (LIMIT-TO(SRCTYPE, "j"))

COCHRANE

#1 (clinical and trial) or "clinical trials" or random* or "random allocation" or "therapeutic use":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "schizophrenia" or "schizophrenic disorder":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 "Sodium Nitroprusside" or Nipride or Nitropress or Asenapine or Saphris or Sycrest or "ORG 5222" or Iloperidone or Fanapt or Zomaril or "HP 873" or Lurasidone or Latuda or "SM 13496" or Sertindole or Serdolect or Serlect or "LU 23-174" or Blonanserin or Lonasen or "AD 5423" or Perospirone or Lullan or "SM 9018" or Pimavanserin or "ACP-103" or "loxapine inhal*" or adasuve:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#1 AND #2 AND #3

Filtros: Cochrane Central Register of Controlled Trials (Trials)

* ti, ab, kw = Title, Abstract or Key Words

* pt = Publication Type

SCIELO

#1 schizophrenia AND ("Sodium nitroprusside" OR Nipride OR Nitropress)

#2 schizophrenia AND (Asenapine OR Saphris OR Sycrest OR "ORG 5222")

#3 schizophrenia AND (Iloperidone OR Fanapt OR Zomaril OR "HP 873")

#4 schizophrenia AND (Lurasidone OR Latuda OR "SM 13496")

#5 schizophrenia AND (Sertindole OR Serlect OR Serdolect OR "LU 23-174")

#6 schizophrenia AND (Blonanserin OR Lonasen OR "AD 5423")

#7 schizophrenia AND (Perospirone OR Lullan OR "SM 9018")

#8 schizophrenia AND (Pimavanserin OR "ACP-103")

#9 schizophrenia AND (Loxapine inhal* OR Adasuve)

INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL ABSTRACT (IPA)

#1 (clinical trial or (clinical and trial) or (random allocation) or (therapeutic use) or random\$).mp. [mp=title, subject heading word, registry word, abstract, trade name/generic name]

#2 schizophrenia or schizophrenic disorder.mp. [mp=title, subject heading word, registry word, abstract, trade name/generic name]

#3 ("Sodium Nitropruside" or Nipride or Nitropress or Asenapine or Saphris or Sycrest or "ORG 5222" or Iloperidone or Fanapt or Zomaril or "HP 873" or Lurasione or Latuda or "SM 13496" or Sertindole or Serdolect or Serlect or "LU 23-174" or Blonanserin or Lonasen or "AD 5423" or Perospirone or Lullan or "SM 9018" or Pimavanserin or "ACP-103" or "loxapine inhal*" or adasuve:).mp. [mp=title, subject heading word, registry word, abstract, trade name/generic name]

#1 AND #2 AND #3

* ab = Abstract

* pt = Publication Type

* rs = Related Concept Heading

LILACS

(tw:((clinical AND trial) OR "clinical trials" OR random* OR "random allocation" OR "therapeutic use")) AND (tw:(schizophrenia OR "schizophrenic disorder")) AND (tw:(“ Sodium Nitropruside” or Nipride or Nitropress or Asenapine or Saphris or Sycrest or “ORG 5222” or Iloperidone or Fanapt or Zomaril or “HP 873” or Lurasione or Latuda or “SM 13496” or Sertindole or Serdolect or Serlect or “LU 23-174” or Blonanserin or Lonasen or “AD 5423” or Perospirone or Lullan or “SM 9018” or Pimavanserin or “ACP-103” or “loxapine inhal*” or adasuve))

APÊNDICE 2 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS PARA A REALIZAÇÃO DA OVERVIEW

MEDLINE (VIA PUBMED)

#1 (((systematic review*[Title/Abstract] OR systematic review literature[Title/Abstract] OR systematic*[Text/Word] OR systematic literature[Title/Abstract] OR systematic reviews[Publication Type] OR review*[Title/Abstract] OR (systematic review [Title/Abstract] AND review [Publication Type] AND analysis[Title/Abstract])) OR analysis[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] OR overview[Publication Type] OR root cause analysis[MeSH Terms] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR metanalysis[Title/Abstract] OR meta-analy*[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR metanalise[Title/Abstract] OR meta-analise[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] OR review[Publication Type] OR bibliograph*[Publication Type] OR literature review[Publication Type] OR guideline[Publication Type] OR practice guideline[Publication Type] OR consensus[Publication Type] OR evid rep technol assess summ[Title/Abstract] OR cochrane database syst rev[Title/Abstract] OR acp journal club[Title/Abstract] OR health technol assess[Title/Abstract] OR clinical trials data monitoring committees[MeSH Terms] OR therapeutics[Mesh Terms] OR best practice*[Title/Abstract] OR evidence-based medicine[Title/Abstract] OR evidence based[Title/Abstract] OR evidence based medicine[MeSH Terms] OR evidence synthesis[Title/Abstract] OR therapeutic* evaluation[Title/Abstract] OR evaluation studies[Title/Abstract] OR validation studies[Title/Abstract] OR outcome measure*[Title/Abstract] OR outcome data[Title/Abstract] OR treatment outcome[Title/Abstract] OR analysis[Text/Word] OR (clinical[Title/Abstract] AND trials[Title/Abstract]) OR standard* of care[Title/Abstract]) NOT (((letter[Publication Type]) OR newspaper article[Publication Type]) OR comment[Publication Type])

#2 schizophrenia OR schizophrenic disorder [Title/Abstract]

#3 (antipsychotic agents[Mesh Terms] OR antipsychotic*[Title/Abstract] OR haloperidol[Title/Abstract] OR haldol[Title/Abstract] OR clozapine[Title/Abstract])

OR clozaril[Title/Abstract] OR versacloz[Title/Abstract] OR
 clopine[Title/Abstract] OR fazaclo[Title/Abstract] OR
 chlorpromazine[Title/Abstract] OR ormazine[Title/Abstract] OR
 largatil[Title/Abstract] OR thorazine[Title/Abstract] OR olanzapine[Title/Abstract]
 OR zyprexa[Title/Abstract] OR zalata[Title/Abstract] OR olgapin[Title/Abstract]
 OR zolfarb[Title/Abstract] OR rexalin[Title/Abstract] OR
 risperidone[Title/Abstract] OR risperdal[Title/Abstract] OR
 ziprasidone[Title/Abstract] OR geodon[Title/Abstract] OR
 quetiapine[Title/Abstract] OR seroquel[Title/Abstract] OR seroquel
 XR[Title/Abstract] OR xeroquel[Title/Abstract] OR ketipinor[Title/Abstract] OR
 aripiprazole[Title/Abstract] OR abilify[Title/Abstract] OR aripiprex[Title/Abstract]
 OR “paliperidone palmitate”[Title/Abstract] OR paliperidone[Title/Abstract] OR
 invega[Title/Abstract] OR xeplion[Title/Abstract])

#1 AND #2 AND #3

SCIENCE DIRECT

TITLE-ABS-KEY (“systematic review” OR systematic* OR "systematic literature review" OR “meta-analysis” OR metanalysis OR metanalisis OR “meta-analise” OR metanalise OR “systematic literature review” OR “evidence-based” OR “evidence based medicine”) AND (“schizophrenia” OR “schizophrenic disorder”) AND (antipsychotic* OR haloperidol OR haldol OR clozapine OR clozaril OR versacloz OR clopine OR fazaclo OR chlorpromazine OR ormazine OR lagartil OR thorazine OR olanzapine OR zyprexa OR zalata OR olgapin OR zolfarb OR rexalin OR risperidone OR risperdal OR ziprasidone OR geodon OR quetiapine OR seroquel OR seroquel XR OR xeroquel OR ketipinor OR aripiprazole OR abilify OR aripiprex OR paliperidone OR “paliperidone palmitate OR invega OR xeplion).

SCOPUS

("systematic review*" OR "systematic review literature" OR systematic* OR overview* OR meta-analysis OR metanalysis OR metanalysis OR meta-analise OR metanalise OR "evidence based" OR "evidence based medicine") AND (schizophrenia OR "schizophrenic disorder") AND (haloperidol OR haldol OR clozapine OR clozaril OR versacloz OR clopine OR fazaclo OR chlorpromazine OR ormazine OR lagartil OR thorazine OR olanzapine OR zyprexa OR zalata OR olgapin OR zolfarb OR rexalin OR risperidone OR risperdal OR ziprasidone OR geodon OR quetiapine OR seroquel OR seroquel xr OR xeroquel OR ketipinor OR aripiprazole OR abilify OR aripiprex OR paliperidone OR "paliperidone palmitate" OR invega OR xeplion) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "re")) LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))

COCHRANE

#1 "systematic review" or "systematic literature review" or systematic\$: ti,ab,kw or "systematic review" or overview\$:pt or "meta-analysis" or "metaanalysis" or "metaanalysis" or "meta-analise" or metanalise:ti,ab,kw or "evidence-based medicine" or "evidence based": ti,ab,kw

#2 schizophrenia or "schizophrenic disorder": ti,ab,kw

#3 antipsychotic\$:ti,ab,kw or haloperidol or haldol or clozapine or clozaril or versacloz or clopine or fazaclo or chlorpromazine or ormazine or lagartil or thorazine or olanzapine or zyprexa or zalata or olgapin or zolfarb or rexalin or risperidone or risperdal or ziprasidone or geodon or quetiapine or seroquel or seroquel XR or xeroquel or ketipinor or aripiprazole or abilify or aripiprex or paliperidone or "paliperidone palmitate" or invega or xeplion:ti,ab,kw

#1 AND #2 AND #3

SCIELO

- #1 schizophrenia AND systematic review AND (haloperidol OR haldol)
 #2 schizophrenia AND systematic review AND
 (clozapine OR clozaril OR versacloz OR clopine OR fazaclo)
 #3 schizophrenia AND systematic review AND
 (chlorpromazine OR ormazine OR lagartil OR thorazine)
 #4 schizophrenia AND systematic review AND
 (olanzapine OR zyprexa OR zalata OR olgapin OR zolfarb OR rexalin)
 #5 schizophrenia AND systematic review AND (risperidone OR risperdal)
 #6 schizophrenia AND systematic review AND (ziprasidone OR geodon)
 #7 schizophrenia AND systematic review AND
 (quetiapine OR seroquel OR seroquel XR OR xeroquel OR ketipinor)
 #8 schizophrenia AND systematic review AND
 (aripiprazole OR abilify OR aripiprex)
 # 9 schizophrenia AND systematic review And (paliperidone OR invega OR
 xeplion)

INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL ABSTRACT (IPA)

- #1 "systematic review".ti. or "systematic literature review".ab. or overview*.af.
 or systematic*.ti. or metaanalysis.ab. or meta-analise.ab. or metanalise.ab. or
 meta-analysis.ab. or "evidence-based".ab. or "evidence based medicine".ab.
 #2 (schizophrenia or schizophrenic disorder).ab.
 #3 (haloperidol or haldol or clozapine or clozaril or versacloz or clopine or
 fazaclo or chlorpromazine or ormazine or lagartil or thorazine or olanzapine or
 zyprexa or zalata or olgapin or zolfarb or rexalin or risperidone or risperdal or
 ziprasidone or geodon or quetiapine or seroquel or seroquel XR or xeroquel or
 ketipinor or aripiprazole or abilify or aripiprex or paliperidone or "paliperidone
 palmitate" or invega or xeplion).ab.
#1 AND #2 AND #3

LILACS

(tw:("systematic review" OR overview OR meta-analysis) AND (tw:(schizophrenia OR "schizophrenic disorder")) AND (tw:(haloperidol OR haldol OR clozapine OR clozaril OR versacloz OR clopine OR fazaclo OR chlorpromazine OR ormazine OR lagartil OR thorazine OR olanzapine OR zyprexa OR zalata OR olgapin OR zolfarb OR rexalin OR risperidone OR risperdal OR ziprasidone OR geodon OR quetiapine OR seroquel OR seroquel XR OR xeroquel OR ketipinor OR aripiprazole OR abilify OR aripiprex OR paliperidone OR "paliperidone palmitate" OR invega OR xeplion))

**APÊNDICE 3 – ESTUDOS INCLUÍDOS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA E/OU
META-ANÁLISE**

ALLEN, M. H. et al. Efficacy and safety of loxapine for inhalation in the treatment of agitation in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 72, n. 10, p. 1313–21, 2011.

AZORIN, J. M.; STRUB, N.; LOFT, H. A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 21, n. 1, p. 49–56, 2006.

CHAPEL, S. et al. Exposure-Response Analysis in patients with schizophrenia. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 49, n. 11, 2009.

CUTLER, A. J. et al. Four-week, double-blind, placebo- and ziprasidone-controlled trial of iloperidone in patients with acute exacerbations of schizophrenia. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 28, n. 2, S20–8, 2008.

ERNST-NIELSEN, R. Comparison of the effects of Sertindole and Olanzapine on Cognition (SEROLA): a double-blind randomized 12-week study of patients diagnosed with schizophrenia. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 4, n. 1, p. 4–14, 2014.

GALHOFER, B. et al. Course of recovery of cognitive impairment in patients with schizophrenia: a randomised double-blind study comparing sertindole and haloperidol. **Pharmacopsychiatry**, v. 40, n. 6, p. 275–86, 2007.

GARCIA, E. et al. The efficacy and safety of blonanserin compared with haloperidol in acute-phase schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre study. **CNS Drugs**, v. 23, n. 7, p. 615–25, 2009.

HALLAK, J. E. C. et al. Rapid improvement of acute schizophrenia symptoms after intravenous sodium nitroprusside: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 7, p. 668–76, 2013.

HARVEY, P. D. et al. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone. **Schizophrenia Research**, v.127, n.1-3, p. 188–94, 2011.

HARVEY, P. D. et al. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. **The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 11, p. 1373–82, 2013.

KANE, J. M. et al. Efficacy and safety of asenapine in a placebo- and haloperidol-controlled trial in patients with acute exacerbation of schizophrenia. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 30, n. 2, 2010.

KANE, J. M. et al. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 72, n. 3, p. 349–55, 2011.

KWON, J. S. et al. The efficacy and safety of 12 weeks of treatment with sertindole or olanzapine in patients with chronic schizophrenia who did not respond successfully to their previous treatments: a randomized, double-blind, parallel-group, flexible-dose study. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 27, n. 6, p. 326–35, 2012.

LAVEDAN, C. et al. Effect of a ciliary neurotrophic factor polymorphism on schizophrenia symptom improvement in an iloperidone clinical trial. **Pharmacogenomics**, v. 9, n. 3, p. 289–301, 2008.

LESEM, M. D. et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, v. 198, n. 1, p. 51–8, 2011.

LOEBEL, A. D. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. **Schizophrenia Research**, v. 145, n. 1-3, p. 101–9, 2013.

LOEBEL, A. D. et al. Daytime sleepiness associated with lurasidone and quetiapine XR: results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. **CNS Spectrums**, v. 19, n. 2, p. 197–205, 2014.

MELTZER, H. Y. et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. **The American Journal of Psychiatry**, v. 168, n. 9, p. 957–67, 2011.

NAKAMURA, M. et al. Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 70, n. 6, 829–36, 2009.

NASRALLAH, H. A. et al. Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study. **Journal of Psychiatric Research**, v. 47, n. 5, p. 670–7, 2013.

OGASA, M. et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study. **Psychopharmacology**, v. 225, n. 3, p. 519–30, 2013.

OKUGAWA, G. et al. Randomized clinical comparison of perospirone and risperidone in patients with schizophrenia: Kansai Psychiatric Multicenter Study. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 63, n. 3, p. 322–8, 2009.

POTKIN, S. G.; COHEN, M.; PANAGIDES, J. Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 68, n. 10, p. 1492–500, 2007.

POTKIN, S. G. et al. Efficacy of iloperidone in the treatment of schizophrenia: initial phase 3 studies. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 28 (2 Suppl 1), S4–11, 2008.

POTKIN, S. G. et al. Double-blind comparison of the safety and efficacy of lurasidone and ziprasidone in clinically stable outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. **Schizophrenia Research**, v. 132, n. 2-3, p. 101–7, 2011.

TAKEKITA, Y. et al. A 12-week randomized, open-label study of perospirone versus aripiprazole in the treatment of Japanese schizophrenia patients. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 40, p. 110–4, 2013.

THOMPSON, A.; LAVEDAN, C.; VOLPI, S. Absence of weight gain association with the HTR2C -759C/T polymorphism in patients with schizophrenia treated with iloperidone. **Psychiatry Research**, v. 175, n. 3, p. 271–3, 2010.

VOLPI, S. et al. Applicability of a genetic signature for enhanced iloperidone efficacy in the treatment of schizophrenia. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 70, n. 6, p. 801–9, 2009.

YANG, J. et al. Efficacy and tolerability of Blonanserin in the patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, risperidone-compared trial. **Clinical Neuropharmacology**, v. 33, n. 4, p. 169–75, 2010.

**APÊNDICE 4 – ESTUDOS EXCLUÍDOS, APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA, DA
REVISÃO SISTEMÁTICA E JUSTIFICATIVAS**

AUTOR/ANO	TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Buchanan et al., 2012	Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia	Estudo de extensão
Citrome et al., 2012	Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study	Estudo de extensão
Citrome et al., 2013	Effectiveness of lurasidone in schizophrenia or schizoaffective patients switched from other antipsychotics: a 6-month, open-label, extension study	Estudo de extensão
Cutler et al., 2013	Long-term safety and tolerability of iloperidone: results from a 25-week, open-label extension trial	Estudo de extensão
Kane et al., 2008	Long-term efficacy and safety of iloperidone: results from 3 clinical trials for the treatment of schizophrenia	Estudo de extensão
Daniel et al., 1998	Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia	Estudo de extensão
Schoemaker et al., 2010	Long-term assessment of Asenapine vs. Olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder	Estudo de extensão
Schoemaker et al., 2012	Long-term efficacy and safety of asenapine or olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an extension study	Estudo de extensão
Stahl et al., 2013	Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study	Estudo de extensão
Angelink et al., 2001	Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine.	Não é ensaio clínico randomizado
Knegtering et al., 2008	Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin?	Não é ensaio clínico randomizado
Nielsen et al., 2010	The effect of sertindole on QTD and TPTE	Não é ensaio clínico randomizado
Peuskens et al., 2007	The European sertindole safety and exposure survey: a follow-up study of 8600 patients	Não é ensaio clínico randomizado
Popp et al., 2009	DRD4 48 bp VNTR but not 5-HT 2C Cys23Ser receptor polymorphism is related to antipsychotic-induced weight gain	Não é ensaio clínico randomizado
Reeves et al., 2013	Improving metabolic parameters of antipsychotic child treatment (IMPACT) study: rationale, design, and methods	Não é ensaio clínico randomizado
Tenjin et al., 2012	Effect of blonanserin on cognitive function in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia	Não é ensaio clínico randomizado

AUTOR/ANO	TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Togo et al., 2003	Prolactin levels in schizophrenic patients receiving perospirone in comparison to risperidone	Não é ensaio clínico randomizado
Sramek et al., 1997	Two Rapid-Dose Titrations of Sertindole in Patients With Schizophrenia	Não é ensaio clínico randomizado
Suzuki et al., 2013	Comparison of the anti-dopamine D ₂ and anti-serotonin 5-HT(2A) activities of chlorpromazine, bromperidol, haloperidol and second-generation antipsychotics parent compounds and metabolites thereof	Não é ensaio clínico randomizado
Suzuki et al., 2011	An unblinded comparison of the clinical and cognitive effects of switching from first-generation antipsychotics to aripiprazole, perospirone or olanzapine in patients with chronic schizophrenia	Não é ensaio clínico randomizado
Yamashita et al., 2004	Effects of changing from typical to atypical antipsychotic drugs on subjective sleep quality in patients with schizophrenia in a Japanese population	Não é ensaio clínico randomizado
Yamashita et al., 2005	Influence of aging on the improvement of subjective sleep quality by atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia: comparison of middle-aged and older adults	Não é ensaio clínico randomizado
Yasui-Furukori et al., 2010	Prolactin fluctuation over the course of a day during treatments with three atypical antipsychotics in schizophrenic patients	Não é ensaio clínico randomizado
Alphs et al., 2007	Asenapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: clinical trial design and rationale	Não é randomizado
Baker et al., 1996	The efficacy and safety of three doses of sertindole versus three doses of haloperidol in schizophrenic patients	Avalia o sertindol antes da reintrodução em 2006
Hale et al., 1996	Dose Ranging Study Comparing 4 Doses of Sertindole and 1 Dose of Haloperidol in Schizophrenic Patients	Avalia o sertindol antes da reintrodução em 2006
Van Kammen et al., 1996	A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia	Avalia o sertindol antes da reintrodução em 2006
Zimbroff et al., 1997	Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia	Avalia o sertindol antes da reintrodução em 2006
Cazorla et al., 2012	Safety and tolerability of switching to asenapine from other antipsychotic agents: pooled results from two randomized multicenter trials in stable patients with persistent negative symptoms in schizophrenia	Análise agrupada de dados de vários estudos (pooled data)
Citrome et al., 2011	Efficacy of iloperidone in schizophrenia: a PANSS five-factor analysis	Análise agrupada de dados de vários estudos (pooled data)
Kemp et al., 2014	Weight change and metabolic effects of asenapine in patients with schizophrenia and bipolar disorder	Análise agrupada de dados de vários estudos (pooled data)

AUTOR/ANO	TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Leucht et al., 2014	Early improvement as a predictor of treatment response and remission in patients with schizophrenia: a pooled, post-hoc analysis from the asenapine development program.	Análise agrupada de dados de vários estudos (pooled data)
Weiden et al., 2008	Safety profile of iloperidone: a pooled analysis of 6-week acute-phase pivotal trials	Análise agrupada de dados de vários estudos (pooled data)
Brown et al., 1997	Sertindole Hydrochloride: A Novel Antipsychotic Medication With a Favorable Side Effect Profile	Revisão
Hale et al., 2012	Sertindole in the long-term treatment of schizophrenia	Revisão
Perquin et al., 2005	Treatment with the new antipsychotic sertindole for late-occurring undesirable movement effects	Revisão
Rabinowitz et al., 2014	Determinants of antipsychotic response in schizophrenia: implications for practice and future clinical trials	Revisão
Shahid et al., 2009	Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature	Revisão
Haroche et al., 2013	[Nitroprusside treatment of schizophrenic patients]	Idioma
Kaneda et al., 2005	Correlation Between Plasma Homovanillic Acid Levels and the Response to Atypical Antipsychotics in Male Patients With Schizophrenia	Não avalia os desfechos desejados
Keefe et al., 2011	Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial	Não avalia os desfechos desejados
Lee et al., 2008	A naturalistic multicenter trial of a 12-week weight management program for overweight and obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder	Não avalia os desfechos desejados
Oranje et al., 2002	Effects of Typical and Atypical Antipsychotics on the Prepulse Inhibition of the Startle Reflex in Patients With Schizophrenia	Não avalia os desfechos desejados
Spellmann et al., 2011	Homer-1 polymorphisms are associated with psychopathology and response to treatment in schizophrenic patients	Não avalia os desfechos desejados
Sumiyoshi et al., 2009	Effect of perospirone on P300 electrophysiological activity and social cognition in schizophrenia: a three-dimensional analysis with sloreta	Não avalia os desfechos desejados
Tsutsumi et al., 2011	Genetic polymorphisms in dopamine- and serotonin-related genes and treatment responses to risperidone and perospirone	Não avalia os desfechos desejados
Kaneda et al., 2004	Impact of a switch from typical to atypical antipsychotic drugs on quality of life and gonadal hormones in male patients with schizophrenia.	Avalia a troca terapêutica e qualidade de vida
Hale et al., 2000	Sertindole is associated with a low level of extrapyramidal symptoms in schizophrenic patients: Results of a phase III trial	Dados incompletos
Musil et al., 2008	SNAP-25 gene polymorphisms and weight gain in schizophrenic patients	Não avalia os fármacos desejados

AUTOR/ANO	TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Fijal et al., 2012	Analysis of gene variants previously associated with iloperidone response in patients with schizophrenia who are treated with risperidone	Avalia associações de antipsicóticos
Meltzer et al., 2012	Pimavanserin, a selective serotonin (5-HT) _{2A} -inverse agonist, enhances the efficacy and safety of risperidone, 2mg/day, but does not enhance efficacy of haloperidol, 2mg/day: comparison with reference dose risperidone, 6mg/day	Avalia associações de antipsicóticos
Nielsen et al., 2012 (1)	Augmenting clozapine with sertindole: a double-blind, randomized, placebo-controlled study	Avalia associações de antipsicóticos
Nielsen et al., 2012 (2)	Effects of sertindole on cognition in clozapine-treated schizophrenia patients	Avalia associações de antipsicóticos
Berecz et al., 2000	Clozapine withdrawal symptoms after change to sertindole in a schizophrenic patient	Avalia associações de antipsicóticos
Ishigooka et al., 2013	Japan useful medication program for schizophrenia (JUMPs)-long-term study on discontinuation rate, resolution and remission, and improvement in social functioning rate associated with atypical antipsychotic medications in patients with schizophrenia	Avalia troca terapêutica
Hori et al., 2013	Switching to antipsychotic monotherapy can improve attention and processing speed, and social activity in chronic schizophrenia patients	Avalia troca terapêutica
McEvoy et al., 2013	Effectiveness of lurasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from other antipsychotics: a randomized, 6-week, open-label study	Avalia troca terapêutica
Mori et al., 2004	Effect of switching to atypical antipsychotics on memory in patients with chronic schizophrenia	Avalia troca terapêutica
Gross et al., 2014	Safety and Tolerability of Inhaled Loxapine in Subjects with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Two Randomized Controlled Trials	Não avalia pacientes com esquizofrenia
McIntyre et al., 2009	A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states	Não avalia pacientes com esquizofrenia
Atmaca et al., 2008	Effect of sertindole on QTc interval in patients with schizophrenia	Sem grupo comparador

**APÊNDICE 5 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA POR
JADAD DO ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA**

ESTUDO (AUTOR/ANO)	O ESTUDO FOI DESCRITO COMO RANDOMIZADO?	A RANDOMIZAÇÃO FOI DESCRITA E É ADEQUADA?	O ESTUDO FOI DUPLO-CEGO?	O CEGAMENTO FOI DESCRITO E É ADEQUADO?	FORAM DESCRITAS AS PERDAS E EXCLUSÃO?	TOTAL
Allen 2011	SIM	NR	SIM	NR	SIM	3
Azarin 2006	SIM	NR	SIM	NR	SIM	3
Chapel 2013	SIM	NR	SIM	NR	SIM	3
Cutler 2008	SIM	SIM	SIM	NR	SIM	4
Ernst-Nielsen 2014	SIM	NR	SIM	NR	SIM	3
Galhofer 2007	SIM	NR	SIM	NÃO	SIM	3
Garcia 2009	SIM	SIM	SIM	NR	NÃO	3
Hallak 2013	SIM	NR	SIM	NR	SIM	3
Harvey 2011	SIM	SIM	SIM	NR	NÃO	3
Harvey 2013	SIM	NR	SIM	SIM	SIM	4
Kane 2010	SIM	SIM	SIM	NR	SIM	4
Kane 2011	SIM	NR	SIM	SIM	SIM	4
Kwon 2012	SIM	SIM	SIM	NR	SIM	4
Lesem 2011	SIM	NR	SIM	NR	SIM	3
Meltzer 2011	SIM	SIM	SIM	NR	SIM	4
Nakamura 2009	SIM	SIM	SIM	NR	SIM	4
Nasrallah 2013	SIM	NR	SIM	NR	SIM	3
Ogasa 2013	SIM	SIM	SIM	NR	SIM	4
Okugawa 2009	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	4
Potkin 2007	SIM	NR	SIM	NR	SIM	3
Potkin 2008 (1)	SIM	SIM	SIM	NR	SIM	4
Potkin 2008 (2)	SIM	SIM	SIM	NR	SIM	4
Potkin 2008 (3)	SIM	SIM	SIM	NR	SIM	4
Takekita 2013	SIM	SIM	NÃO	NR	SIM	3
Yang 2010	SIM	NR	SIM	NR	SIM	3

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Pontuação obtida para cada estudo na Escala de Jadad. Escala de Jadad. Total ≥ 3 pontos indica boa qualidade metodológica. *NR: não relatado no estudo

APÊNDICE 6 – ESTUDOS INCLUÍDOS NA OVERVIEW

ADAMS, C. E.; RATHBONE, J.; THORNLEY, B.; et al. Chlorpromazine for schizophrenia: a Cochrane systematic review of 50 years of randomised controlled trials. **BMC medicine**, v. 3, p. 15, 2005.

ADAMS, C. E.; BERGMAN, H.; IRVING, C. B.; LAWRIE, S. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. **The Cochrane database of systematic reviews**, 2013.

ADAMS, C. E.; AWAD, G. A.; RATHBONE, J.; THORNLEY, B.; SOARES-WEISER, K. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 1, p. CD000284, 2014.

ASENJO LOBOS, C.; KOMOSSA, K.; RUMMEL-KLUGE, C.; et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**, 2010.

ASMAL, L.; FLEGAR, S. J.; WANG, J.; et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 11, p. CD006625, 2013.

BELGAMWAR, R. B.; EL-SAYEH, H. G. G. Aripiprazole versus placebo for schizophrenia. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**, 2011.

BHATTACHARJEE, J.; EL-SAYEH, H. G. G. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. **The Cochrane database of systematic reviews**, , n. 3, p. CD006617, 2008.

DARBÀ, J.; MINOVES, A.; ROJO, E.; JIMENEZ, F.; REJAS, J. Efficacy of second-generation-antipsychotics in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis of randomized clinical trials. **Revista de psiquiatría y salud mental**, v. 4, n. 3, p. 126–43, 2011.

DAVIES, A.; ADENA, M. A.; KEKS, N. A.; et al. Risperidone versus haloperidol: I. Meta-analysis of efficacy and safety. **Clinical therapeutics**, v. 20, n. 1, p. 58–71, 1998.

DAVIS, J. M.; CHEN, N.; GLICK, I. D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. **Archives of general psychiatry**, v. 60, n. 6, p. 553–64, 2003.

DE OLIVEIRA, I. R.; MIRANDA-SCIPPA, A. M.; SENA, E. P. DE; et al. Risperidone versus haloperidol in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis comparing their efficacy and safety. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 21, n. 5, p. 349–58, 1996.

DOLD, M.; SAMARA, M. T.; LI, C.; TARDY, M.; LEUCHT, S. Haloperidol versus first-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia and other

psychotic disorders. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 1, p. CD009831, 2015.

EL-SAYEH, H. G.; MORGANTI, C.; ADAMS, C. E. Aripiprazole for schizophrenia. Systematic review. **The British journal of psychiatry: the journal of mental science**, v. 189, p. 102–8, 2006.

ESSALI, A.; AL-HAJ HAASAN, N.; LI, C.; RATHBONE, J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. **The Cochrane database of systematic reviews**, , n. 1, p. CD000059, 2010.

FUSAR-POLI, P.; PAPANASTASIOU, E.; STAHL, D.; et al. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. **Schizophrenia bulletin**, 2014.

GAO, K.; KEMP, D. E.; GANOCY, S. J.; et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 28, n. 2, p. 203–9, 2008.

GUILERA, G.; PINO, O.; GÓMEZ-BENITO, J.; ROJO, J. E. Antipsychotic effects on cognition in schizophrenia: A meta-analysis of randomised controlled trials. **The European Journal of Psychiatry**, v. 23, n. 2, p. 77–89, 2009.

HAN OH, G., YU, J.C.; CHOI, K.S; JOO, E.J.; JEONG, S.H. Simultaneous Comparison of Efficacy and Tolerability of Second-Generation Antipsychotics in Schizophrenia: Mixed-Treatment Comparison Analysis Based on Head-to-Head Trial Data. **Psychiatry Investig.** 2015;12(1):46-54.

KHANNA, P.; SUO, T.; KOMOSSA, K.; et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. **The Cochrane database of systematic reviews**, 2014.

KOMOSSA, K.; RUMMEL-KLUGE, C.; HUNGER, H.; et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**, 2009.

KOMOSSA, K.; RUMMEL-KLUGE, C.; HUNGER, H.; et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**, 2010.

KOMOSSA, K.; RUMMEL-KLUGE, C.; SCHWARZ, S.; et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**, 2011.

LEUCHT, C.; KITZMANTEL, M.; CHUA, L.; KANE, J.; LEUCHT, S. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**, 2008.

LEUCHT, S.; CORVES, C.; ARBTER, D.; et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. **Lancet**, v. 373, n. 9657, p. 31–41, 2009.

LEUCHT, S.; KOMOSSA, K.; RUMMEL-KLUGE, C.; et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. **The American Journal of Psychiatry**, v. 166, n. 2, p. 152–63, 2009.

LEUCHT, S.; TARDY, M.; KOMOSSA, K.; et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **Lancet**, v. 379, n. 9831, p. 2063–71, 2012.

LEUCHT, S.; CIPRIANI, A.; MAVRIDIS, D. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. **Lancet**. v. 382, p. 951-52, 2013.

MARTIN, J. L. R.; PÉREZ, V.; SACRISTÁN, M.; et al. Meta-analysis of drop-out rates in randomised clinical trials, comparing typical and atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. **European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 21, n. 1, p. 11–20, 2006.

MUDGE, M. A. C.; DAVEY, P. J.; COLEMAN, D. K. A.; et al. A comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of schizophrenia: a meta-analysis of randomised clinical trials. **International journal of psychiatry in clinical practice**, v. 9, n. 1, p. 3–15, 2005.

NIELSEN, R. E.; LEVANDER, S.; KJAERSDAM TELLÉUS, G.; et al. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia-a meta-analysis of randomized clinical trials. **Acta psychiatrica Scandinavica**, 2015.

NUSSBAUM, A.; STROUP, T. S. Paliperidone for schizophrenia. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**, 2008.

NUSSBAUM, A. M.; STROUP, T. S. Paliperidone palmitate for schizophrenia. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**, 2013.

PEUSKENS MARC DE HERT MICHAEL JONES, J. The clinical value of risperidone and olanzapine: A meta-analysis of efficacy and safety. **International journal of psychiatry in clinical practice**, v. 5, n. 3, p. 179–87, 2001.

RATTEHALLI, R. D.; JAYARAM, M. B.; SMITH, M. Risperidone versus placebo for schizophrenia. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**, 2010.

RUMMEL-KLUGE, C.; KOMOSSA, K.; SCHWARZ, S.; et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in

the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia research**, v. 123, n. 2-3, p. 225–33, 2010.

RUMMEL-KLUGE, C.; KOMOSSA, K.; SCHWARZ, S.; et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. **Schizophrenia bulletin**, v. 38, n. 1, p. 167–77, 2012.

SAMARA, M. T.; CAO, H.; HELFER, B.; DAVIS, J. M.; LEUCHT, S. Chlorpromazine versus every other antipsychotic for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis challenging the dogma of equal efficacy of antipsychotic drugs. **European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 7, p. 1046–55, 2014.

SAURIOL, L. LAPORTA, M. EDUARDES, MD. DESLANDES, M. SUISSA, S. ET AL. Meta analysis comparing newer antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. **Clinical therapeutics**, 2001.

SONG, F. Risperidone in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Psychopharmacology**, v. 11, n. 1, p. 65–71, 1997.

SUTTAJIT, S.; SRISURAPANONT, M.; XIA, J.; et al. Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia. **The Cochrane database of systematic reviews**, 2013.

TUUNAINEN, A.; WAHLBECK, K.; GILBODY, S. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials. **Schizophrenia Research**, v. 56, n. 1-2, p. 1–10, 2002.

WAHLBECK, K.; CHEINE, M.; ESSALI, A.; ADAMS, C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. **American Journal of Psychiatry**, 1999.

**APÊNDICE 7 – ESTUDOS EXCLUÍDOS, APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA, DA
OVERVIEW E JUSTIFICATIVAS**

AUTOR/ANO	TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSAO
Bagnall et al., 2003	A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia.	Tipo de estudo
Baldessarini et al., 2012	Comparing tolerability of olanzapine in schizophrenia and affective disorders: a meta-analysis.	Tipo de estudo
Bhanji et al., 2004	A review of compliance, depot intramuscular antipsychotics and the new long-acting injectable atypical antipsychotic risperidone in schizophrenia	Tipo de estudo
Carman et al., 1995	Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis	Tipo de estudo
Citrome et al., 2006	A systematic review of meta-analyses of the efficacy of oral atypical antipsychotics for the treatment of adult patients with schizophrenia	Tipo de estudo
Dold et al., 2014	Haloperidol versus first generation antipsychotics for schizophrenia	Tipo de estudo
Dold et al., 2015	Haloperidol versus first-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders	Tipo de estudo
Duggan et al., 2005	Olanzapine for schizophrenia: a Cochrane systematic review	Tipo de estudo
Gentile et al., 2013	Adverse Effects Associated with Second-Generation Antipsychotic Long-Acting Injection Treatment: Comprehensive Systematic Review	Tipo de estudo
Jayaram et al., 2007	Risperidone Versus Olanzapine for Treatment of Schizophrenia	Tipo de estudo
Joy et al., 2006	Haloperidol vs placebo for schizophrenia: a Cochrane review	Tipo de estudo
Keefe et al., 1999	The Effects of Atypical Antipsychotic Drugs on Neurocognitive Impairment in Schizophrenia: A Review and Meta-analysis	Tipo de estudo
Schulz et al., 2003	The efficacy of quetiapine vs. haloperidol and placebo: a meta-analytic study of efficacy	Tipo de estudo
Sherwood et al., 2006	A meta-analysis of profile and time-course of symptom change in acute schizophrenia treated with atypical antipsychotics	Tipo de estudo
Stip et al., 2010	Aripiprazole in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder: A Review	Tipo de estudo
Umbricht et al., 1995	Risperidone: Efficacy and Safety	Tipo de estudo
Yalmaz et al., 2012	Antipsychotics, dopamine D2 receptor occupancy and clinical improvement in schizophrenia: A meta-analysis	Tipo de estudo
Kishimoto et al., 2014	Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Trials	Tipo de Intervenção
Manchanda, et al., 2013	Long-Acting Injectable Antipsychotics: Evidence of Effectiveness and Use	Tipo de intervenção
Fleischhacker et al., 2009	Second-generation antipsychotic long-acting injections: a systematic review	Tipo de intervenção e tipo de estudos incluídos (não apenas ECRs)

Hadad et al., 2009	First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies	Tipo de intervenção e tipo de estudos incluídos (não apenas ECRs)
Matza et al., 2015	Efficacy of olanzapine and ziprasidone for the treatment of schizophrenia: a systematic review	Tipo de estudos incluídos (não apenas ECRs)
Leucht et al., 2011	Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials	Tipo de estudos incluídos (não apenas ECRs)
Murphy et al., 2006	Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: A systematic review	Tipo de estudos incluídos (não apenas ECRs)
Zhornitsky et al., 2012	Oral versus Long-Acting Injectable Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Special Populations at Risk for Treatment Nonadherence: A Systematic Review	Tipo de estudos incluídos (não apenas ECRs)
Komossa et al., 2009	Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia	Atualizado por Khanna et al., 2014
Komossa et al., 2010	Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia	Atualizado por Asmal et al., 2013
Thornley et al., 2003	Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia	Atualizado por Adams et al., 2014
Chakos et al., 2001	Effectiveness of Second-Generation Antipsychotics in Patients With Treatment-Resistant Schizophrenia: A Review and Meta-Analysis of Randomized Trials	População
Edwards et al., 2009	Tolerability of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Adults With Schizophrenia or Bipolar Disorder: A Mixed Treatment Comparison of Randomized Controlled Trials	População
Désamericq et al., 2014	Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis	População
Harrington et al., 2010	Tolerability of paliperidone: a metaanalysis of randomized, controlled trials	População
Johnsen et al., 2008	Effectiveness of second generation antipsychotics: A systematic review of randomized trials	População
Leucht et al., 2003	New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis	População
Moteshafi et al., 2012	Comparing tolerability profile of second generation antipsychotics in schizophrenia and affective disorders: a meta-analysis	População

**ANEXO 1 – FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE
METODOLÓGICA: JADAD**

Jadad scale for reporting randomized controlled trials

Item	Maximum Points	Description	Examples
Randomization	2	1 point if randomization is mentioned	"The patients were randomly assigned into two groups"
		1 additional point if the method of randomization is appropriate	"The randomization was accomplished using a computer generated random number list, coin toss or shuffled envelopes"
		Deduct 1 point if the method of randomization is inappropriate	"The group assignment was accomplished by alternate assignment, by birthday, hospital number or day of the week"
Blinding	2	1 point if blinding is mentioned	"The trial was conducted in a double-blind fashion"
		1 additional point if the method of blinding is appropriate	Use of identical tablets or injectables, identical vials Use of tablets with similar looks but different taste
		Deduct 1 point if the method of blinding is inappropriate	Incomplete masking
An account of all patients	1	The fate of all patients in the trial is known. If there are no data the reason is stated	"There were 40 patients randomized but the data from 1 patient in the treatment group and 2 in the control were eliminated because of a break in protocol"

Summary of Jadad scale

Jadad Scale			JADAD'S SCORE
<i>Controlled Clinical Trials</i> 17 (1): 1–12. DOI:10.1016/0197-2456(95)00134-4 PMID 8721797	Randomized?	+1 0	
	Double blind?	+1 0	
	Withdrawals and dropouts?	+1 0	
	Randomization method described?	+1 0 -1	
	Blinding method described?	+1 0 -1	

**ANEXO 2 – FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE
METODOLÓGICA (VIÉS) DA COCHRANE**

The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

Domain	Description	Review authors' judgement
Sequence Generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Was the allocation sequence adequately generated?
Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Was allocation adequately concealed?
Blinding of participants, personnel	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Was knowledge of the allocated intervention adequately prevented during the study?
Blinding of outcome assessors	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Was knowledge of the allocated intervention adequately prevented during the study?
Incomplete outcome data	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the authors.	Were incomplete outcome data adequately addressed?
Selective outcome reporting	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting?
Other sources of bias	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry	Was the study apparently free of other problems that could put it at a high risk of bias?

Possible approach for summary assessments outcome

Risk of bias	Interpretation	Within a study
Low risk	Plausible bias unlikely to seriously alter the results	Low risk of bias for all key domains
Unclear risk	Plausible bias that raises some doubt about the results	Unclear risk of bias for one or more key domains
High risk	Plausible bias that seriously weakens confidence in the results.	High risk of bias for one or more key domains.

**ANEXO 3 – FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE
METODOLÓGICA: AMSTAR**

AMSTAR Checklist

<p>1. Was an 'a priori' design provided? The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>2. Was there duplicate study selection and data extraction? There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>3. Was a comprehensive literature search performed? At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion? The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>5. Was a list of studies (included and excluded) provided? A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>6. Were the characteristics of the included studies provided? In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g., age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? 'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e., Chi-squared test for homogeneity, I²). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e., is it sensible to combine?).</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>10. Was the likelihood of publication bias assessed? An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken).</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>11. Was the conflict of interest included? Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable

ANEXO 4 – ESCALA PSIQUIÁTRICA PANSS

Positive and Negative Syndrome Rating Scale Total (PANSS)

		<u>absent</u>	<u>minimal</u>	<u>mild</u>	<u>moderate</u>	<u>moderate severe</u>	<u>severe</u>	<u>extreme</u>
P1	Delusions	1	2	3	4	5	6	7
P2	Conceptual disorganisation	1	2	3	4	5	6	7
P3	Hallucinatory behaviour	1	2	3	4	5	6	7
P4	Excitement	1	2	3	4	5	6	7
P5	Grandiosity	1	2	3	4	5	6	7
P6	Suspiciousness/persecution	1	2	3	4	5	6	7
P7	Hostility	1	2	3	4	5	6	7
N1	Blunted affect	1	2	3	4	5	6	7
N2	Emotional withdrawal	1	2	3	4	5	6	7
N3	Poor rapport	1	2	3	4	5	6	7
N4	Passive/apathetic social withdrawal	1	2	3	4	5	6	7
N5	Difficulty in abstract thinking	1	2	3	4	5	6	7
N6	Lack of spontaneity & flow of conversation	1	2	3	4	5	6	7
N7	Stereotyped thinking	1	2	3	4	5	6	7
G1	Somatic concern	1	2	3	4	5	6	7
G2	Anxiety	1	2	3	4	5	6	7
G3	Guilt feelings	1	2	3	4	5	6	7
G4	Tension	1	2	3	4	5	6	7
G5	Mannerisms & posturing	1	2	3	4	5	6	7
G6	Depression	1	2	3	4	5	6	7
G7	Motor retardation	1	2	3	4	5	6	7
G8	Uncooperativeness	1	2	3	4	5	6	7
G9	Unusual thought content	1	2	3	4	5	6	7
G10	Disorientation	1	2	3	4	5	6	7
G11	Poor attention	1	2	3	4	5	6	7
G12	Lack of judgement & insight	1	2	3	4	5	6	7
G13	Disturbance of volition	1	2	3	4	5	6	7
G14	Poor impulse control	1	2	3	4	5	6	7
G15	Preoccupation	1	2	3	4	5	6	7
G16	Active social avoidance	1	2	3	4	5	6	7

Subscales: P: Positive symptoms (PANSS-P); N: Negative symptoms (PANSS-N); G: General Psychopathology (PANSS-G or GP)

ANEXO 5 – ESCALA PSIQUIÁTRICA CGI

Clinical Global Impression (CGI)

1. Severity of illness

Considering your total clinical experience with this particular population, how mentally ill is the patient at this time?

- 0 = Not assessed 4 = Moderately ill
 1 = Normal, not at all ill 5 = Markedly ill
 2 = Borderline mentally ill 6 = Severely ill
 3 = Mildly ill 7 = Among the most extremely ill patients

2. Global improvement: Rate total improvement whether or not, in your judgement, it is due entirely to drug treatment.

Compared to his condition at admission to the project, how much has he changed?

- 0 = Not assessed 4 = No change
 1 = Very much improved 5 = Minimally worse
 2 = Much improved 6 = Much worse
 3 = Minimally improved 7 = Very much worse

3. Efficacy index: Rate this item on the basis of **drug effect only**.

Select the terms which best describe the degrees of therapeutic effect and side effects and record the number in the box where the two items intersect.

EXAMPLE: Therapeutic effect is rated as 'Moderate' and side effects are judged 'Do not significantly interfere with patient's functioning'.

Therapeutic effect		Side effects			
		None	Do not significantly interfere with patient's functioning	Significantly interferes with patient's functioning	Outweighs therapeutic effect
Marked	Vast improvement. Complete or nearly complete remission of all symptoms	01	02	03	04
Moderate	Decided improvement. Partial remission of symptoms	05	06	07	08
Minimal	Slight improvement which doesn't alter status of care of patient	09	10	11	12
Unchanged or worse		13	14	15	16
Not assessed = 00					

Subscales: Severity of illness (CGI-S); Global Improvement (CGI-I); Efficacy index (CGI-E)