JULIANO DOS SANTOS SOUZA

Eficácia de antipsicóticos atípicos comparados à clozapina em pacientes com esquizofrenia refratária: revisão sistemática e metanálise

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Helio Elkis

São Paulo, 2010

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Judite e Paulo, e à minha irmã, Jussimara, por terem colocado a educação como o valor central da minha vida, proporcionando as bases para a realização desta dissertação e de todos os outros projetos.

À Mônica Kayo, colega, sócia, colaboradora e, acima de tudo, amiga, pelo apoio fundamental em todos os momentos.

Ao meu orientador, Professor Helio Elkis, pelo estímulo e orientação que possibilitaram a realização desta dissertação.

Aos Professores Ângelo Cunha, Hilda Gonçalves e Flávio Kapczinski, que, ainda na graduação, me incentivaram pelos caminhos da psiquiatria e da academia.

Aos meus colegas, professores e amigos da psiquiatria da UNICAMP, pelo papel fundamental que tiveram na minha formação como psiquiatra, influenciando na realização deste projeto.

Aos meus colegas e amigos do PROJESQ, pelo carinho sempre proporcionado.

Aos meus colegas, chefes e amigos da Abbott Laboratórios, pela compreensão e apoio sempre demonstrados.

À Carolina Rehem, profissional de informações médicas, pelo apoio fundamental na busca dos artigos.

Ao Rafael Izbicki e à Camila Bertini Martins, pela colaboração com a por vezes enigmática estatística.

Ao Ivson Tassell, pela ajuda fundamental na extração e manejo dos dados.

À Eliza Fukushima, Luciana Paula Ferreira e Izabel Ataíde, da Secretaria da Pós-Graduação da Psiquiatria, pelo fornecimento de informações valiosas e imprescindíveis para a realização da pós-graduação.

Ao Julio Nascimento, pelo suporte decisivo em momentos nos quais era a necessária a organização das ideias.

Ao Tiago Leonardi, pelo apoio, carinho e compreensão fundamentais para a realização deste trabalho.

Aos amigos Alexandre Bernardes, André Kliemann, João Lins, Loraine Veiga, Marcelo Pinheiro, Otávio Baiocchi, Pierpaolo Martelli, Rafael Vieira, Renato Carreiro, Ricardo Amorim, Rogério Hoffmann, Sabrina Stefanello e a todos os outros que, em momentos diferentes e de diferentes modos, diretamente ou não, me incentivaram para a realização deste projeto.

LISTA DE TABELAS

rabela	1.	Fatores sintomaticos na esquizotrenia	10
Tabela	2.	Principais conceitos relacionados à resposta ao tratamento em esquizofrenia	12
Tabela	3.	·	
Tabela	4.	Características e resultados dos estudos observacionais com olanzapina em pacientes com esquizofrenia refratária	27
Tabela	5.	Estudos da clozapina e outros antipsicóticos típicos em medidas secundárias de eficácia em esquizofrenia refratária	
Tabela	6.	Tipos de estudo em função da presença de grupo controle, acompanhamento de pacientes no tempo e intervenção do pesquisador	
Tahela	7	Hierarquia das evidências de intervenções terapêuticas	
		Termos especificadores e operadores booleanos	
		Características das bases de dados	
		Estratégias de busca nos bancos de dados acessados pelo BliS	
		Estratégias de busca no PUBMED	
		Estratégias de busca na Cochrane	
		Periódicos de maior fator de impacto e disponibilidade na biblioteca do IPQ-FMUSP (setembro 2009)	
Tahala	14	Medidas de tamanho de efeito para variáveis dicotômicas	
		Graus de heterogeneidade de acordo com l ²	
		Número de artigos obtidos pelas estratégias de busca	
		Estudos em duplicata identificados	
		Características metodológicas dos estudos incluídos	
		Características demográficas dos pacientes incluídos nos estudos	
		Definições de refratariedade	
		Doses dos antipsicóticos	
		Medidas de desfecho (avaliação de sintomas psicóticos)	00
Tabola		encontradas nos estudos	99
Tabela	23.	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos	
		Metanálises, análises de sensibilidade e análises de heterogeneidade realizadas	
Tabela	25.	Mudança média na PANSS (ITT)	
		Mudança média na PANSS sintomas positivos (ITT)	
		Mudança média na PANSS sintomas negativos (ITT)	
		Mudança média na BPRS (ITT)	
		Mudança média na CGI-S (ITT)	
		Resposta ao tratamento por qualquer critério primário (ITT)	
		Resposta ao tratamento – diminuição 20% PANSS (ITT)	
		Resposta ao tratamento – diminuição 30% PANSS (ITT)	
		Resposta ao tratamento – diminuição 40% PANSS (ITT)	
		Endpoint BPRS	
		Endpoint PANSS	
		Endpoint PANSS – sintomas positivos	
		Endpoint PANSS – sintomas negativos	
		Número de dropouts	
		Resumo das metanálises realizadas	
		Metanálises de medidas de desfecho combinadas	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Algoritmo de tratamento da esquizofrenia do IPAP	. 15
Figura 2.	Processo de seleção dos estudos	. 58
Figura 3.	Gráfico de floresta hipotético	. 68
Figura 4.	Gráfico de funil hipotético	. 76
Figura 5.	Fluxograma de seleção de artigos	. 79
Figura 6.	Mudança média na BPRS (ITT)	120
Figura 7.	Mudança média na PANSS (ITT)	120
Figura 8.	Endpoint da PANSS	120
Figura 9.	Endpoint da BPRS	121
Figura 10.	Resposta ao tratamento – diminuição de > 20% da PANSS (ITT)	121
Figura 11.	Resposta ao tratamento – diminuição de > 30% da PANSS (ITT)	121
Figura 12.	Resposta ao tratamento – diminuição de > 40% da PANSS (ITT)	122
Figura 13.	Resposta ao tratamento – qualquer critério primário (ITT)	122
Figura 14.	Mudança média na PANSS sintomas positivos (ITT)	122
Figura 15.	Endpoint da PANSS sintomas positivos	123
Figura 16.	Mudança média na PANSS sintomas negativos (ITT)	123
Figura 17.	Endpoint da PANSS sintomas negativos	123
Figura 18.	Mudança média na CGI-S (ITT)	124
Figura 19.	Taxa de dropouts (ITT)	124
Figura 20.	Resposta ao tratamento – qualquer critério primário (ITT)	
	(clozapina X risperidona)	125
Figura 21.	Taxa de dropouts (ITT) (clozapina X olanzapina)	125
Figura 22.	Mudança média na PANSS (ITT) (clozapina X olanzapina)	125
Figura 23.	Endpoint da PANSS (clozapina X olanzapina)	126
Figura 24.	Endpoint da PANSS sintomas negativos (clozapina X olanzapina)	126
Figura 25.	Endpoint da PANSS sintomas positivos (clozapina X olanzapina)	126
Figura 26.	Metanálise combinada – endpoints, mudanças médias,	
	PANSS e BPRS	127
Figura 27.	Gráfico de funil – metanálise combinada da PANSS	127
Figura 28.	Gráfico de funil – metanálise combinada da PANSS e BPRS	128

Normalização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.*Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi,
Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso,
Valéria Vilhena. 2a ed.

São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO:

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	OBJETIVOS	6
3.	REVISÃO DA LITERATURA	8
	3.1 Aspectos gerais da esquizofrenia	8
	3.1.1. Considerações relacionadas à resposta ao tratamento	
	3.2. Esquizofrenia refratária	. 13
	3.3. Antipsicóticos	
	3.3.1. Antipsicóticos típicos	. 16
	3.3.2. Clozapina	
	3.3.3. Antipsicóticos atípicos	. 19
	3.4. Tratamento da esquizofrenia refratária	
	3.4.1. Clozapina versus antipsicóticos típicos	
	3.4.2. Antipsicóticos atípicos "não-clozapina" versus	
	antipsicóticos típicos	. 23
	3.4.3. Clozapina versus antipsicóticos atípicos	. 24
	3.4.4. Outras estratégias de tratamento para a esquizofrenia refratária	
	3.5. Medicina baseada em evidências	
	3.5.1. Considerações sobre a medicina baseada em evidências	
	3.5.2. Avaliação da evidência clínico-epidemiológica	
	3.5.3. Revisão sistemática e metanálise	
4.	MÉTODOS	
	4.1. Critérios de inclusão dos estudos	
	4.1.1. Tipos de estudos	
	4.1.2. Tipos de pacientes	
	4.1.2.1. Critérios de inclusão	
	4.1.2.2. Critérios de exclusão	
	4.1.2.3. Definição de refratariedade	
	4.1.3. Tipos de intervenções	
	4.1.3.1. Definição de antipsicóticos atípicos	. 47
	4.1.4 Tipos de medidas de desfecho	
	4.1.4.1. Medidas primárias de eficácia	
	4.1.4.2. Medidas secundárias de eficácia	
	4.2. Métodos de identificação dos estudos	
	4.2.1. Busca eletrônica de artigos	
	4.2.2. Outras fontes de artigos	
	4.2.2.1. Listas de referências	
	4.2.2.2. Busca manual de artigos	
	4.3. Seleção dos artigos	
	4.4. Avaliação qualitativa dos artigos	
	4.5. Extração dos dados	
	4.5.1. Formulário de extração de dados	. 60
	4.5.1.1. Variáveis relacionadas à publicação	
	4.5.1.2. Variáveis relacionadas ao método	
	4.5.1.3 Variáveis relacionadas aos pacientes	
	4.5.1.4. Variáveis relacionadas ao tamanho da amostra	
	4.5.1.5. Variáveis relacionadas às drogas em estudo	
	4.5.1.6. Variáveis relacionadas à descrição das medidas de desfecho	
	4.5.1.7. Outras variáveis	
	4.5.2. Tipos de análises	
	4.5.3. Tipos de dados	
	•	

4.5.3.1.	Dados oblíquos (skewed data)	65
4.6. Pro	cessamento dos dados	
4.6.1.	Software	66
4.6.2.	Apresentação dos resultados	66
4.6.2.1.	Tamanho de efeito	66
4.6.2.2.		
4.6.2.3.	Gráficos de Floresta	67
4.6.3.	Medidas de tamanho de efeito	68
4.6.3.1.	Variáveis dicotômicas	68
4.6.3.2.	Variáveis contínuas	
4.6.4.	Síntese dos dados	71
4.6.5.	Métodos metanalíticos	
4.6.6.	Análise de heterogeneidade	73
4.6.6.1.	Inspeção visual dos gráficos	73
4.6.7.	Avaliação do viés de publicação	75
4.6.8.	Análises de sensibilidade	
4.6.9.	Análises de variáveis moderadoras	
	DOS	
5.1. Re	sultado da busca de artigos	78
5.2. De:	scrição dos estudos incluídos	83
5.2.1.	Duração	83
5.2.2.	Desenho	83
5.2.3.	Locais	83
5.2.4.	Participantes	84
5.2.5.	Definição de refratariedade	86
5.2.6.	Intervenções	87
5.2.7.	Doses das intervenções	
5.2.8.	Medidas de desfecho	88
5.2.9.	Avaliação do risco de viés	90
5.2.9.1.	Randomização	90
5.2.9.2.	Cegamento	90
5.2.9.3.	Dados incompletos	92
5.2.9.4.	Relato seletivo	92
5.2.9.5.	Outros potenciais vieses	93
5.3. Re	sultados das intervenções	104
5.3.1.	Análises realizadas	
5.3.2.	Dados utilizados	105
5.3.3.	Descrição dos resultados	111
5.3.3.1.	Clozapina versus antipsicóticos típicos considerados	
	enquanto grupo	111
5.3.3.2.	Clozapina versus risperidona	114
5.3.3.3.	Clozapina versus olanzapina	114
5.3.3.4.	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
5.3.4.	Vieses de publicação	
6. DISCUSSÃ		
	ĎES	
8. REFERÊNO	CIAS BIBLIOGRÁFICAS	141

RESUMO

Souza JS. Eficácia de antipsicóticos atípicos comparados à clozapina em pacientes com esquizofrenia refratária: revisão sistemática e metanálise [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

INTRODUÇÃO: Considera-se a clozapina como padrão-ouro para o tratamento de pacientes com esquizofrenia refratária, com base principalmente em sua eficácia comprovadamente superior em relação aos antipsicóticos típicos. No entanto, os dados acerca do uso de outros antipsicóticos atípicos ainda são escassos ou divergentes. Tendo em vista que o uso de clozapina está associado a várias limitações, existe uma necessidade não atendida de alternativas terapêuticas eficazes e seguras para a esquizofrenia refratária. MÉTODOS: Foi realizada uma revisão sistemática de estudos controlados e randomizados (ECRs), comparando clozapina aos outros antipsicóticos atípicos, em pacientes com esquizofrenia refratária. Foram realizadas metanálises avaliando a eficácia das intervenções, medida por meio de escalas de avaliação de sintomas psicóticos. A resposta ao tratamento foi medida por meio da porcentagem de respondedores ou pela mudança média ou valores finais dos escores das escalas. Quando possível, foram realizadas metanálises da comparação entre clozapina e outro antipsicótico atípico específico. Os tamanhos de efeito foram dados pelo risco relativo (RR) ou pela diferença entre médias (DM), ponderada ou padronizada, acompanhados dos respectivos intervalos de confiança de 95%. As metanálises foram realizadas utilizando-se o modelo de efeitos fixos, ou aleatórios, no caso de haver heterogeneidade

entre os estudos. Foram realizadas análises de sensibilidade, excluindo-se estudos que haviam incluído pacientes intolerantes junto à população refratária. RESULTADOS: Onze ECRs foram incluídos, representando 1182 pacientes, com 12 comparações entre clozapina e antipsicóticos atípicos: quatro com risperidona, um com ziprasidona e sete com olanzapina. Considerados como um grupo, não foi possível determinar diferenças no tamanho de efeito entre a clozapina e os outros antipsicóticos atípicos em nenhum tipo de medida geral de sintomas psicóticos. A metanálise que combinou as mudanças médias e os valores finais da PANSS e da BPRS apresentou uma diferença de médias de 0,00 (IC95%= -0,12, 011). Foi observada superioridade marginal dos antipsicóticos atípicos para sintomas negativos, medidos pelos valores finais da PANSS (DM= -1,96, IC_{95%}= -3,44, -0,48). Foi observado que os estudos que compararam a clozapina à olanzapina tiveram doses finais médias altas de olanzapina (médias de 17,2 mg/d 33,6 mg/d), pode ter influenciado 0 que nos resultados.CONCLUSÕES: Os antipsicóticos atípicos, particularmente a olanzapina em doses altas, podem representar uma alternativa de tratamento para pacientes com esquizofrenia refratária.

DESCRITORES: esquizofrenia, clozapina, agentes antipsicóticos, metanálise.

SUMMARY

Souza JS. Efficacy of atypical antipsychotics versus clozapine in patients with refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

BACKGROUND: Clozapine is considered as the gold standard for the treatment of patients with refractory schizophrenia, based upon its well established superior efficacy against typical antipsychotics. Nevertheless, data on other atypical antipsychotics are still scarce or divergent for this population. Considering that clozapine use is associated to several caveats, there is an unmet need for safe and efficacious alternative therapeutic approaches for refractory schizophrenia. METHODS: It was conducted a systematic review of randomized clinical trials (RCTs) comparing clozapine to other atypical antipsychotics in patients with refractory schizophrenia. Metanalyses assessing the efficacy of interventions were performed. Efficacy was measured by psychotic symptoms scales. Response to treatment was measured by the percentage of responders or by mean change or endpoints values of such scales. Whenever possible, metanalyses comparing clozapine to other specific atypical antipsychotic were performed. Effect sizes were shown as relative risks (RR) or weighted or standardized mean differences (MD), with 95% confidence intervals. The fixed effect model was used, unless studies were considered heterogeneous. Sensivity analyses were performed with the exclusion of studies which had included intolerant patients along with true refractory patients. RESULTS: Eleven RCTs were included, figuring 1182 patients, with 12 comparisons between clozapine and other atypical antipsychotics: four with risperidone, one with ziprasidone, and seven with olanzapine. Considered as a group, it was not possible to

determine different effect sizes between atypical antipsychotics and clozapine for any general measure of psychotic symptoms. Pooled mean change and endpoint PANSS and BPRS scores metanalysis presented a zero mean difference (MD=0.00, Cl_{95%}= -0.12, 0.11). Atypical antipsychotics were shown to be marginally superior to clozapine for negative symptoms, measured by PANSS negative symptoms subscale endpoint scores (DM= 1.96, Cl_{95%}= -3.44, -0.48). Studies which compared clozapine to olanzapine had relatively high mean final olanzapine doses (means ranging from 17.2 mg/d to 33.6 mg/d), what might have influenced the results. CONCLUSIONS: Atypical antipsychotics, particularly high dose olanzapine, can represent an alternative therapeutic approach to patients with refractory schizophrenia.

DESCRIPTORS: schizophrenia, clozapine, antipsychotic agents, metanalysis.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Desde sua introdução, em 1952, os antipsicóticos são a principal forma de tratamento do arsenal terapêutico da esquizofrenia¹ e, atualmente, são classificados como "convencionais", "típicos", "de primeira geração" (APG) ou "atípicos" ou "de segunda geração" (ASG). Os antipsicóticos típicos estão associados à melhora dos sintomas psicóticos positivos, como delírios e alucinações,² porém o seu uso está associado ao surgimento de sintomas parkinsonianos agudos e crônicos, tais como distonias e discinesias tardias, bem como ao desenvolvimento de sintomas negativos e depressivos.³ Os antipsicóticos atípicos, caracterizados pela baixa incidência de eventos adversos extrapiramidais,⁴ passaram a fazer parte do arsenal terapêutico com a retomada do uso da clozapina, possibilitando melhor adesão ao tratamento a longo prazo e consequente redução de taxas de rehospitalizações.⁵, 6

No entanto, apesar dos avanços no tratamento da esquizofrenia, vários estudos de coorte indicam que aproximadamente 20%-30% dos pacientes não apresentam uma resposta satisfatória ao tratamento com antipsicóticos.⁷ Tais pacientes são considerados resistentes ao tratamento ou refratários.⁸ A despeito de várias definições de refratariedade disponíveis, como, por exemplo, os critérios de Kane⁹ e o algoritmo do IPAP – *International Psychopharmacology Algorithm Project*, ¹⁰ o que ocorre nos pacientes que não respondem – ou não toleram – aos tratamentos padrão

com antipsicóticos, é a persistência da psicose, ¹¹ ocasionando incapacidade permanente ¹² e um nível significativo de sobrecarga sócio-econômica. ¹³ Além disto, estes pacientes contribuem desproporcionalmente para os custos totais relacionados à esquizofrenia, ¹⁴ o que justifica os vários esforços para definir a melhor abordagem terapêutica para este grupo.

A clozapina está estabelecida como o padrão-ouro do tratamento da esquizofrenia refratária.^{8, 11, 15, 16} No entanto, eventos adversos, particularmente a agranulocitose potencialmente fatal, com necessidade de monitorização hematológica contínua,¹⁷ e outros eventos tais como o rebaixamento do limiar convulsivo,¹⁸ alterações na repolarização cardíaca,¹⁹ e efeitos adversos metabólicos,²⁰ podem limitar o seu uso. Os eventos adversos, as restrições e as precauções relacionadas à clozapina podem, de fato, limitar a sua utilização a não mais do que 5% dos pacientes com esquizofrenia.^{21, 22} Além disto, a despeito do fato de que os custos diretos com a clozapina compensam a diminuição na taxa de hospitalização de pacientes psicóticos,²³ ainda assim a clozapina, em alguns países, está associada com os mais altos custos de tratamento dentre os antipsicóticos.²⁴

Deste modo, apesar da eficácia comprovada da clozapina nos casos de esquizofrenia resistente a tratamento, ¹¹ as limitações associadas ao seu uso (precauções, eventos adversos, custos), aliadas a evidências mostrando a heterogeneidade dos grupo dos antipsicóticos atípicos, como, por exemplo, recentes dados indicando diferentes resultados na mortalidade cardiovascular a longo prazo, ²⁵ continuaram a despertar o interesse pela busca de alternativas de tratamento para esta população de pacientes. ²²

Na última década, foram publicados vários estudos comparando clozapina e outros antipsicóticos atípicos, e clozapina e outros antipsicóticos típicos, bem como foram realizadas comparações entre vários antipsicóticos típicos e atípicos que não clozapina na população de pacientes com esquizofrenia refratária. Estes estudos chegaram a resultados conflitantes, com alguns demonstrando eficácia igual à da clozapina em relação a outros antipsicóticos, ²² e outros demonstrando eficácia superior da clozapina. ²⁶

Algumas revisões sistemáticas da literatura do início da década de 2000 abordaram o uso de antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia refratária, mas estas apenas levantaram as incertezas que envolvem a escolha entre clozapina ou outros antipsicóticos nesta população de pacientes.^{8, 27} Uma destas revisões⁸ levantou a necessidade de estudos clínicos de longa duração, medindo parâmetros de eficácia clinicamente relevantes, tolerabilidade e custos dos antipsicóticos de segunda geração.

Vários estudos foram publicados atendendo à necessidade levantada no início desta década. No entanto, não existe, na literatura recente, nenhuma revisão avaliando o uso de diferentes antipsicóticos, quando comparados à clozapina, na população de pacientes com esquizofrenia refratária, incorporando estes novos dados. Existe, portanto, a necessidade de sistematização dos achados clínicos controversos dos diversos estudos, de modo a encontrar resultados que apoiem — ou refutem — o uso de antipsicóticos alternativos à clozapina nesta população de pacientes.

A relativa escassez e/ou divergência de dados acerca do uso de antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia refratária, a necessidade de sistematização dos achados clínicos controversos dos diversos estudos e a experiência acumulada do PROJESQ (Programa de Esquizofrenia) do IPQ (Instituto de Psiquiatria) da FMUSP (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo) com a população de pacientes com esquizofrenia refratária fundamentaram a realização de uma revisão sistemática e metanálise sobre a avaliação da eficácia dos antipsicóticos, quando comparados à clozapina, em pacientes com esquizofrenia refratária. Sendo a metanálise o mais alto nível de evidência científica,²⁸ espera-se que os resultados deste projeto possam lançar luz a esta questão, favorecendo decisões terapêuticas baseadas em evidências.

2. OBJETIVOS

6

2. OBJETIVOS

Realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados, com metanálise sobre a eficácia de antipsicóticos atípicos para pacientes com esquizofrenia refratária, medidas por várias medidas de desfecho, quando comparados à clozapina. Os antipsicóticos atípicos serão considerados como um grupo, ou, quando possível, individualmente.

As hipóteses a serem testadas são:

H0 = clozapina = antipsicóticos atípicos

H1 = clozapina > antipsicóticos atípicos

3. REVISÃO DA LITERATURA

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Aspectos gerais da esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno mental relativamente frequente e, talvez, o mais grave transtorno psiquiátrico.²⁹ A maioria dos pacientes acometidos apresenta retraimento social, prejuízo funcional, perda de interesse de uma forma generalizada e diminuição ou ausência da capacidade ocupacional, de forma duradoura.³⁰ Como a esquizofrenia em geral atinge as pessoas na juventude, constitui-se em grande impacto para famílias e serviços de saúde, devido à incapacitação que o paciente sofre para atuar nas atividades da vida diária, sejam elas domésticas ou profissionais, e nos autocuidados.³¹ Os custos para a sociedade podem ser bastante altos. Estima-se que, no ano de 2006, o custo direto da esquizofrenia no Estado de São Paulo tenha sido de R\$ 222 milhões.³²

As medicações antipsicóticas são fundamentais para o tratamento da esquizofrenia.^{1, 33} Existem evidências que apontam para a possibilidade de que a introdução dos antipsicóticos no tratamento possa ter influenciado de forma positiva o curso e o prognóstico da doença. Assim, em metanálise de estudos conduzidos de 1895 a 1991, a proporção de pacientes considerados como tendo um bom desfecho durante seguimento, em média, de 5,6 anos foi de 35,4% dos pacientes que receberam diagnóstico na primeira metade do século passado contra 48,5% dos pacientes que receberam diagnóstico na segunda metade do século passado.³⁴ Essa comparação indica uma

melhora no desfecho da esquizofrenia a partir do momento em que os antipsicóticos foram introduzidos, na década de 1950.

3.1.1. Considerações relacionadas à resposta ao tratamento

Sendo a esquizofrenia uma doença heterogênea,³⁵ o conceito de "melhora", subjacente à eficácia ou efetividade de uma determinada intervenção deve ser interpretado de maneira qualitativa e quantitativa, uma vez que a resposta aos antipsicóticos é variável e não pode ser compreendida de maneira dicotômica em termos de resposta ou não resposta.³⁶

Do ponto de vista qualitativo, existem várias dimensões psicopatológicas que podem ser observadas na esquizofrenia, que respondem de maneira diferente à farmacoterapia. Toram identificados quatro fatores, ou domínios psicopatológicos, na esquizofrenia: negativo/desorganização, excitação, positivo e depressivo. Alguns autores ainda descrevem os sintomas cognitivos como um domínio sintomático à parte. A Tabela 1 descreve os sintomas encontrados em cada um dos domínios psicopatológicos da esquizofrenia.

Tabela 1. Fatores sintomáticos na esquizofrenia

FATOR	COMPONENTES
NEGATIVOS E DESORGANIZAÇÃO	Retraimento afetivo Desorientação Afeto embotado Maneirismos Desorganização conceitual
EXCITAÇÃO	Excitação Hostilidade Tensão Grandiosidade Não-cooperação
POSITIVO	Delírios Paranoia Alucinações
DEPRESSIVO	Humor depressivo Sentimentos de culpa Retardo motor
COGNITIVO	Dificuldade de concentração Problemas no processamento da informação

FONTE: Adaptado de Alves et al, 38 2005 e Daltio et al, 2007. 35

Além disto, a eficácia ou efetividade de determinada intervenção pode também ser considerada em função de vários outros fatores além da psicopatologia, como o impacto na qualidade de vida, no funcionamento social interpessoal e nas taxas de hospitalização e de recaída.³⁹ Todas

estas dimensões podem ser mensuradas por meio de escalas de avaliação psicopatológica, como a PANSS (*Positive and Negative Symptoms Scale* – Escala de Sintomas Positivos e Negativos), ⁴⁰ a BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*- Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve), ^{41, 42} a SANS (*Scale for Assessment of Negative Symptoms* – Escala para Avaliação de Sintomas Negativos), a SAPS (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms Scale* – Escala de Avaliação de Sintomas Positivos) ⁴³ e a CGI-I e CGI-S (*Clinical Global Impression – Improvement* e *Severity* – Avaliação Clínica Global – Melhora e Gravidade), ⁴⁴ entre outras. ⁴⁵⁻⁴⁷

Tendo estabelecido o objeto a ser medido, a resposta ao tratamento constitui-se no grau mensurado de redução dos sintomas. 11 Para determinada intervenção terapêutica, os pacientes podem ser classificados como respondedores ou resistentes. De forma geral, define-se resistência ao tratamento como um sintoma, um grupo de sintomas ou uma doença que são parcial ou completamente não responsivos à terapia. 48 Muitos pacientes serão *respondedores parciais*, mas apenas um pequeno grupo preencherá os critérios para ser considerado *refratário*. 36 O conceito de resposta ao tratamento deve ser diferenciado do conceito de remissão, que significa ausência de sintomas por um certo período de tempo, ao passo que recuperação é a ausência da doença por um longo período. Também não se deve confundir o conceito de refratariedade ao tratamento com o de esquizofrenia crônica. Tais pacientes podem responder aos tratamentos medicamentosos convencionais, tendo uma doença crônica, porém controlada, sendo que os refratários não respondem adequadamente ao

tratamento instituído.¹¹ Pacientes com resposta inadequada devido à máadesão ou à não-adesão também não devem ser considerados refratários.¹¹ A tabela 2 resume os principais conceitos relacionados à resposta ao tratamento em esquizofrenia.

Tabela 2. Principais conceitos relacionados à resposta ao tratamento em esquizofrenia

CONCEITO	COMENTÁRIO
RESPONDEDOR	Paciente que atingiu um determinado nível psicopatológico mensurado definido previamente como critério de resposta (por exemplo, diminuição de 20% da PANSS).
RESPONDEDOR PARCIAL	Pode referir-se a pacientes que obtiveram algum benefício da intervenção terapêutica mas não a ponto de atingirem o nível psicopatológico definido previamente como critério de resposta.
ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA	Ausência de resposta a tratamentos anteriores. Existem vários critérios operacionais. ^{9, 10, 49}
ESQUIZOFRENIA CRÔNICA	Não indica resposta ao tratamento, mas sim uma característica da doença.
REMISSÃO	Nível de sintomas considerado leve o suficiente para não ter impacto na conduta do paciente ou mesmo ausente por um certo período de tempo. Existem várias definições operacionais. 50, 51
RECUPERAÇÃO	Ausência da doença por um longo período.

3.2. Esquizofrenia refratária

Pode ser difícil diferenciar a esquizofrenia que responde ao tratamento e a esquizofrenia refratária, ⁵² uma vez que não existe diferenciação em termos de tipo de psicopatologia apresentada, ^{38, 53, 54} apenas na gravidade dos sintomas e no grau de resposta ao tratamento, ¹¹ conforme descrito anteriormente. Vários estudos de coorte indicam que aproximadamente 20-30% dos pacientes com esquizofrenia preenchem critérios para esquizofrenia refratária. ⁷ Tais pacientes apresentam incapacidade permanente, ¹² um nível significativo de sobrecarga sócio-econômica ¹³ e contribuem desproporcionalmente para os custos totais relacionados à esquizofrenia, ¹⁴ além de apresentarem um maior número de hospitalizações, quando comparados a pacientes não-refratários. ⁵⁵

Até a década de 1970, considerava-se refratariedade ao tratamento uma internação prolongada. Na década de 1980, alguns autores propuseram a refratariedade como um espectro e desenvolveram uma escala baseada em sintomas psicopatológicos e adaptação social. No entanto, o critério operacional mais amplamente usado para a definição de esquizofrenia refratária é o proposto por Kane e Meltzer no estudo que introduziu a clozapina no armamentário terapêutico da esquizofrenia, que inclui três dimensões:

Critério histórico:

 História de ausência total ou parcial de resposta a três antipsicóticos prévios (de pelo menos duas classes químicas diferentes), nos últimos 5 anos, com doses equivalentes a pelo menos 1000mg/d de clorpromazina, por pelo menos 6 semanas.

Nenhum período de bom funcionamento nos últimos 5 anos.

- Critério atual (gravidade dos sintomas):
 - Escore total da BPRS ≥ 45 e escore da CGI ≥ 4 (moderadamente doente).
 - Escore ≥ 4 (moderado) na BPRS em pelo menos dois dos seguintes itens: desorganização conceitual, paranoia, comportamento alucinatório e conteúdo incomum do pensamento.
- Critério confirmatório (de seguimento):
 - Após 6 meses de tratamento, ausência de resposta (diminuição de menos de 20% do escore da BPRS e escore CGI ≤ 3 (levemente doente) ou escore da BPRS ≤ 35.

Na última década, a definição de refratariedade esteve presente na construção de algoritmos de tratamento, como o IPAP¹⁰ (Figura 1) e o TMAP – *Texas Medication Algorithm Project*.⁴⁹ No TMAP, a refratariedade é definida após a falha a dois de três tratamentos com antipsicóticos.⁴⁹ No IPAP, a refratariedade é definida pela falha à monoterapia com dois antipsicóticos atípicos diferentes (ou antipsicóticos típicos, se os primeiros não estiverem disponíveis), por pelo menos 4-6 semanas, em doses

adequadas.¹⁰ Mais recentemente, foi desenvolvido o conceito de "super-refratariedade":^{58, 59} aqueles pacientes – aproximadamente 30%⁶⁰ – que não respondem adequadamente ao tratamento padrão da esquizofrenia refratária, a clozapina.^{8, 11, 15, 16}

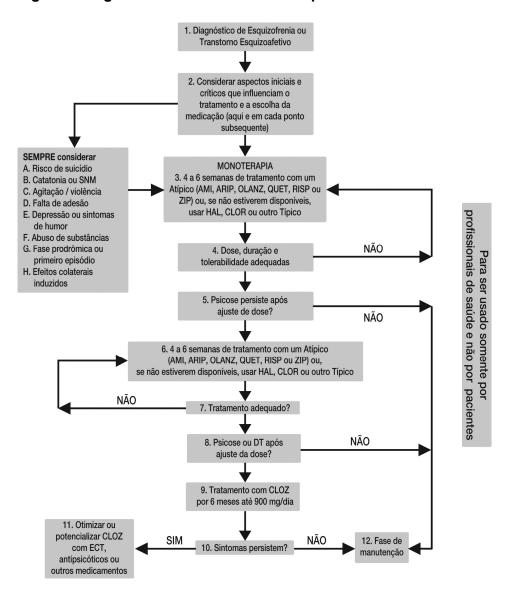


Figura 1. Algoritmo de tratamento da esquizofrenia do IPAP

AMI = amissulprida; ARIP = aripiprazol; CLOZ = clozapina; CLOR = clorpromazina; ECT = eletroconvulsoterapia; OLANZ = olanzapina; QUET = quetiapina; RISP = risperidona; ZIP = ziprasidona; SNM = síndrome neuroléptica maligna; DT = discinesia tardia

FONTE: IPAP¹⁰

3.3. Antipsicóticos

3.3.1. Antipsicóticos típicos

O desenvolvimento da clorpromazina, nos anos 1950, foi um marco na história da psiquiatria, gerando uma mudança qualitativa no atendimento da esquizofrenia, ao possibilitar seu tratamento extra-hospitalar.^{2, 61, 62} A descoberta da atividade antipsicótica da clorpromazina foi por acaso, e somente na década de 1960 foi estabelecido que sua atividade era devido ao bloqueio do receptor dopaminérgico D₂.⁶¹ A partir de então, foi desenvolvida a teoria da atividade hiperdopaminérgica na esquizofrenia – um modelo até hoje aceito, mesmo com modificações.⁶³⁻⁶⁶

Muitos outros compostos foram criados após a clorpromazina, com base na capacidade de bloqueio dos receptores D₂, levando ao desenvolvimento de compostos antagonistas D₂ mais "puros", como o haloperidol e a flufenazina, que requeriam menor dose, e com menos eventos adversos cardiovasculares, como hipotensão postural. Tais antipsicóticos foram chamados de agentes de "alta potência", em contraposição às moléculas anteriores, agentes de "baixa potência".^{2, 67}

Denominados "neurolépticos", devido à sua capacidade de induzir catalepsia em ratos, estes antipsicóticos, posteriormente chamados de antipsicóticos "típicos", "convencionais", ou "de primeira geração" (APG), passaram a ser as medicações de escolha para o tratamento da esquizofrenia até a década de 1980.^{62, 68} A eficácia dos antipsicóticos típicos logo foi demonstrada tanto no tratamento agudo quanto no tratamento de

manutenção da esquizofrenia, por vários ensaios clínicos controlados por placebo e randomizados (ECRs), não havendo evidência de distinção em termos de eficácia entre nenhum composto e nem entre as diferentes subclasses. ^{62, 69}

No entanto, cerca de 20-30% dos pacientes apresentam recaídas com o tratamento com os antipsicóticos típicos, com uma porcentagem semelhante não apresentando benefício com seu uso. Os antipsicóticos típicos estão associados à melhora dos sintomas psicóticos positivos, como delírios e alucinações, porém não apresentam a mesma eficácia nos sintomas negativos ou deficitários como, por exemplo, amotivação e alogia. Sua eficácia em sintomas cognitivos é ainda questão de debate. Além disto, podem estar associados ao desenvolvimento de sintomas negativos e depressivos. Finalmente, os antipsicóticos típicos causam distúrbios do movimento (eventos adversos extrapiramidais), incluindo parkinsonismo e acatisia, além de discinesia tardia com o uso a longo prazo, em pelo menos 25% dos pacientes, o que limita o seu uso. Alemando de sintomas negativos e movimento.

3.3.2. Clozapina

Na década de 1950, o "dogma neuroléptico" foi o motor das pesquisas para o desenvolvimento de novos antipsicóticos: a hipótese era de que os efeitos antipsicóticos e extrapiramidais fossem funcionalmente ligados.⁷⁵ Este fato pode explicar o ceticismo com que foram recebidos os primeiros resultados clínicos, em 1966, de um composto com atividade antipsicótica,

mas isento de efeitos extrapiramidais.⁷⁶ Tal composto era a clozapina, que havia sido sintetizada em 1959. Além disto, a maioria das primeiras publicações acerca da clozapina eram escritas em alemão, o que ajudou a atrasar a difusão do seu uso até a década de 1970.⁷⁷

Logo a clozapina foi associada à morte de oito pacientes na Finlândia, em decorrência de agranulocitose, 78, 79 sendo retirada do mercado norteamericano. O uso da clozapina permaneceu bastante restrito até o final da década de 1980, sendo mais difundido nos países de língua alemã, na Escandinávia e na China. 75 De fato, até o início dos anos 2000, a clozapina era o antipsicótico mais prescrito na China. 80 A clozapina foi reintroduzida no mercado após o estudo de Kane e colaboradores, em 1988, quando demonstrou clara superioridade em relação à clorpromazina no tratamento de pacientes diagnosticados como refratários ou intolerantes à medicação convencional, de acordo com critérios bem definidos. expostos anteriormente, desde que pacientes fossem monitorados os hematologicamente. 9 Neste estudo constatou-se não só uma importante ação da clozapina sobre os sintomas psicóticos positivos, mas também sobre os sintomas negativos da esquizofrenia 81

A clozapina representa até hoje o maior avanço no tratamento das psicoses desde a clorpromazina⁸² sendo considerada o protótipo dos chamados "neurolépticos atípicos", ou seja, aqueles que não induzem catalepsia (ou efeitos extrapiramidais), desafiando o "dogma neuroléptico" vigente no início da era dos antipsicóticos.^{75, 83} Uma outra característica da

clozapina que a distingue dos neurolépticos "típicos" é a ausência de hiperprolactinemia.⁸⁴

3.3.3. Antipsicóticos atípicos

A clozapina e seu perfil "atípico" marcaram uma nova geração de antipsicóticos a partir da década de 1990.2 Mas o que caracteriza a atipicidade? Esta definição é necessária, uma vez que é comum que o termo "antipsicótico atípico" seja intercambiável com "novos antipsicóticos", ou "antipsicóticos de segunda geração" – ASG, com a premissa de que tais compostos são comparáveis em termos clínicos. De fato, a definição de atipicidade permanece pouco clara.85 Em termos clínicos, a baixa incidência de eventos adversos extrapiramidais é a definição central 75, 83, 85-88 e mais estrita.89 Alguns autores distinguem a discinesia tardia dos demais transtornos do movimento extrapiramidais, afirmando que ambos precisam ter evidência de estarem diminuídos para que um antipsicótico seja considerado atípico, 90, 91 mas dado que os transtornos do movimento extrapiramidais são fatores de risco para o desenvolvimento de discinesia tardia, é razoável postular que antipsicóticos atípicos com menor incidência de eventos adversos extrapiramidais estejam associados a menor risco de discinesia tardia.85 Alguns autores também incluem a baixa incidência de hiperprolactinemia na definição de atipicidade. 83, 85, 90-92 Por fim, a eficácia em sintomas negativos e em esquizofrenia refratária também são propostas para a definição de atipicidade. 75, 83, 92

A clozapina atende a todos os critérios de atipicidade descritos anteriormente, até porque todos os critérios foram estabelecidos com base em características da própria clozapina.^{9, 85} Entretanto, os demais antipsicóticos ditos atípicos podem não atender a todos os critérios: amissulprida⁹³ e risperidona⁹⁴ podem causar significativa elevação da prolactina; risperidona em doses altas (acima de 8mg/dia) não é diferente dos compostos ditos convencionais, quanto à incidência de eventos adversos extrapiramidais,⁹⁵ e nem todos antipsicóticos atípicos apresentam eficácia em esquizofrenia refratária ou para sintomas negativos.⁸⁵

Desta forma, muitos pesquisadores tentam resolver estas questões focando nos efeitos neuroquímicos destas drogas, procurando relacioná-los às características observadas clinicamente. Uma hipótese proposta por Meltzer e colaboradores é que as características clínicas "atípicas" advém do equilíbrio entre os bloqueios dos receptores D_2 e $5HT_2$.^{4, 96} O antagonismo combinado $D_2/5HT_2$ é a base farmacológica comum dos antipsicóticos atípicos chamados de segunda geração: risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, sertindol, zotepina, iloperidona (em estudo)² e, mais recentemente, a asenapina^{97, 98} e a paliperidona.⁹⁸

Uma hipótese que emergiu no início dos anos 2000 postulou que a atipicidade poderia ser explicada pela afinidade da molécula antipsicótica com os receptores D_2 . Os antipsicóticos atípicos seriam aqueles com afinidade mais baixa aos receptores D_2 . De fato, esta pode ser uma alternativa para explicar a atipicidade inclusive de compostos como as benzamidas substituídas — amissulprida, sulpirida e remoxiprida — que

também podem ser consideradas atípicas em termos clínicos mesmo não se enquadrando no modelo de antagonismo $D_2/5HT_2$.²

Alguns pesquisadores identificam ainda uma terceira geração de antipsicóticos, 101 os agonistas parciais da dopamina, que incluem o aripiprazol² e o bifuprenox (agonista parcial D2/5HT1A). 98, 102 A ação dupla proposta para o aripiprazol está em linha com o pensamento de que a esquizofrenia é melhor explicada por alterações neurais complexas, levando a diferentes domínios de sintomas – por exemplo, os sintomas positivos teriam origem hiperdopaminérgica, enquanto os sintomas negativos teriam origem hipodopaminérgica. 103 O aripiprazol agiria como agonista dopaminérgico parcial nos receptores D2 pós-sinápticos e autorreceptores pré-sinápticos. Suas propriedades antagonistas seriam notadas no sistema mesolímbico, que apresentaria um estado hiperdopaminérgico, e, portanto, contribuiriam para a diminuição dos sintomas positivos. Já suas propriedades agonistas seriam notadas no sistema mesocortical, que apresentaria um estado hipodopaminérgico, contribuindo, portanto, para a diminuição dos sintomas negativos. 101

Os antipsicóticos atípicos são, sem dúvida, eficazes para os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, conforme demonstrado em metanálises (que não incluíram necessariamente populações de pacientes refratários). 6, 27, 104-108 Porém, tais metanálises têm demonstrado que alguns, mas não todos antipsicóticos atípicos, são superiores em relação aos antipsicóticos típicos em relação à melhora dos sintomas positivos e negativos (e também dos sintomas depressivos). Esta diferença foi

evidenciada em uma recente metanálise que demonstrou que amissulprida, clozapina, olanzapina e risperidona diferenciam-se em relação aos antipsicóticos convencionais quanto à melhora nos sintomas positivos; amissulprida, clozapina, olanzapina e risperidona em relação à melhora nos sintomas negativos; e amissulprida, aripiprazol, clozapina, olanzapina e quetiapina, em relação aos sintomas depressivos. Em relação ao domínio cognitivo da esquizofrenia, ainda não foi demonstrado, de maneira inequívoca, que os antipsicóticos atípicos sejam diferentes dos agentes convencionais — os efeitos de ambos neste domínio são pequenos. Mesmo com muitas evidências indicando um perfil incrementado de eficácia, alguns estudos de efetividade tem levantado preocupações relacionadas ao significado clínico de vantagens modestas em relação aos antipsicóticos de primeira geração, quando se leva em consideração o custo dos novos agentes. 109, 110

3.4. Tratamento da esquizofrenia refratária

3.4.1. Clozapina versus antipsicóticos típicos

Vários estudos clínicos que compararam clozapina com outros antipsicóticos foram sumarizados em metanálises e revisões sistemáticas e narrativas, com uma conclusão razoavelmente segura da superioridade da clozapina quando comparada a antipsicóticos típicos para pacientes com esquizofrenia refratária.^{8, 15, 16, 111, 112} Tal superioridade foi confirmada em uma recente metanálise da Colaboração Cochrane, que mostrou uma vantagem da clozapina na melhora clínica no tratamento, tanto em curto quanto em longo prazo (> 26 semanas).¹¹³ Esta metanálise também evidenciou o fato de que a clozapina proporciona maior adesão ao tratamento, pois, quando comparada aos antipsicóticos típicos, demonstrou uma melhora nos índices de satisfação, bem como uma diminuição nas taxas de interrupção de tratamento, particularmente nos estudos de longo prazo.¹¹³

3.4.2. Antipsicóticos atípicos "não-clozapina" versus antipsicóticos típicos

Vários estudos comparando antipsicóticos típicos e atípicos em pacientes com esquizofrenia refratária foram sumarizados em revisões nãosistemáticas, 111, 114 alguns com resultados promissores. Foi demonstrado

que a olanzapina foi mais eficaz do que haloperidol¹¹⁵ e que a clorpromazina para sintomas psicóticos,¹¹⁶ no entanto sem diferença em relação ao haloperidol para sintomas cognitivos;¹¹⁷ a risperidona foi mais eficaz do que o haloperidol,¹¹⁸⁻¹²⁰ mas sem diferenças e relação à flufenazina,¹²¹ enquanto a quetiapina não mostrou diferença em relação ao haloperidol¹²² e à flufenazina.¹²¹

3.4.3. Clozapina versus antipsicóticos atípicos

Um estudo aberto, prospectivo, de 10 pacientes internados com esquizofrenia refratária, foi o primeiro a comparar, ainda que indiretamente, um ASG à clozapina. Observou-se que 50% dos pacientes que tinham trocado clozapina por risperidona abandonaram o estudo devido à falta de eficácia, 123 achado consistente com resultados de outros estudos de troca por risperidona. 124, 125 Em um outro estudo de troca de clozapina, desta vez por olanzapina, 11/19 pacientes (58%) apresentaram recaídas. 126

Outra comparação indireta da eficácia de clozapina e risperidona em pacientes com esquizofrenia refratária foi realizada em um estudo retrospectivo que comparou pacientes que haviam recebido clozapina ou risperidona por pelo menos quatro semanas, nas doses mínimas de 300 mg/dia e 6 mg/dia, respectivamente. A avaliação foi realizada utilizando-se a escala CGI. Mais pacientes com clozapina foram classificados como respondedores do que com risperidona (58% versus 25%, respectivamente). Neste estudo, a superioridade da clozapina também foi verificada para os

domínios de sintomas positivos, sintomas negativos e comportamento agressivo, quando avaliados isoladamente. 127

A hipótese de que a risperidona pudesse ser eficaz em pacientes com esquizofrenia refratária também foi testada em um estudo aberto com 25 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo que não tinham respondido a antipsicóticos típicos. Aproximadamente um terço (36%) dos pacientes foram classificados como respondedores com base na diminuição média de ≥ 20% do escore da BPRS ao final do tratamento. Além disto, vários estudos abertos e observacionais compararam a risperidona à clozapina, sendo que a maioria demonstrou superioridade da clozapina. A Tabela 3 apresenta as características e os resultados dos estudos abertos comparando clozapina à risperidona em pacientes com esquizofrenia refratária.

Alguns estudos observacionais também foram conduzidos com olanzapina em pacientes com esquizofrenia refratária. A Tabela 4 apresenta as características e os resultados dos estudos observacionais com olanzapina em pacientes com esquizofrenia refratária.

Tabela 3. Características e resultados dos estudos abertos comparando clozapina à risperidona em pacientes com esquizofrenia refratária.

ESTUDO	DOSE (mg/d)	N	SEMANAS	MEDIDAS DE DESFECHO	RESULTADO	COMENTÁRIOS
Lindenmeyer et al ¹²⁹	ND	29	12	PANSS	Clozapina > Risperidona	Clozapina = Risperidona no domínio de ansiedade/depressão
Flynn et al ¹³⁰	CLZ média 420 RIS média 7,75	57	12	PANSS, GAF, CGI	Clozapina > Risperidona	
Wahlbeck et al ¹³¹	CLZ média 385 RIS média 7,8	19	10	PANSS, GAF, CGI, PGI, SFS, DAI	Clozapina > Risperidona	
Konrad et al ¹³²	CLZ média 355 RIS média 4,9	64	6	PANSS	Clozapina=Risperidona	Tendência de superioridade da risperidona, titulação mais rápida

N = amostra, ND = não disponível, CLZ = clozapina, RIS = risperidona, PANSS = Positive and Negative Symptoms Scale, GAF = Global Assessment Function, CGI = Clinical Global Impression, PGI = Patient Global Impression, DAI = Drug Attitude Index, SFS = Social Functioning Scale. > = efeito maior/melhor do que

Tabela 4. Características e resultados dos estudos observacionais com olanzapina em pacientes com esquizofrenia refratária.

ESTUDO	DOSE (mg/d)	N	SEMANAS	MEDIDAS DE DESFECHO	RESULTADO	COMENTÁRIOS
Dossenbach et al ¹³³	média 425,6	48	18	PANSS, BPRS, CGI, PGI	40% e 55% com diminuição maior do que 20% da PANSS e BPRS, respectivamente.	Incluiu pacientes refratários e intolerantes à clozapina
Lindenmayer et al ^{134, 135}	10-40	45	14	PANSS, CGI	Melhora significativa no domínio cognitivo e piora no domínio de excitação. Quatro (<10%) pacientes foram considerados respondedores.	A melhora foi maior em pacientes recebendo doses maiores do que 20mg/dia.

N = amostra, PANSS = Positive and Negative Symptoms Scale, BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale, CGI = Clinical Global Impression, PGI = Patient Global Impression

Uma observação que emergiu a partir destes primeiros estudos observacionais com olanzapina é que pacientes com doses mais altas (>20mg/dia) apresentavam respostas melhores ao tratamento, 135 corroborando vários relatos demonstrando a eficácia da olanzapina em doses de até 60mg/dia. 136-143

Altas doses de quetiapina também foram testadas na população de pacientes com esquizofrenia refratária. Pierre et al (2005) 144 relataram uma série de sete pacientes que obtiveram benefícios em termos de sintomas positivos, comportamento violento e sociabilidade, com doses variando de 1200 a 2400 mg/dia de quetiapina. No entanto, cinco destes pacientes receberam medicação adjuvante — quatro receberam valproato de sódio e um recebeu risperidona. Em uma observação aberta de 12 semanas, 145 dos oito pacientes que foram considerados refratários e entraram no estudo, quatro interromperam devido à falta de eficácia e nenhum dos remanescentes completou as 12 semanas (um sujeito teve o seguimento perdido, outro faleceu por razões não atribuídas à medicação e dois interromperam por razões administrativas).

Em um estudo com quetiapina, desta vez em doses diárias dentro do limite recomendado pelo fabricante, em pacientes com esquizofrenia refratária e hospitalizados, todos os 12 participantes completaram o período de observação de quatro semanas. Ocorreu diminuição significativa do escore total da PANSS e 50% foram considerados como respondedores, pelo critério de diminuição ≥ 20% do escore da PANSS. 146

Outra evidência relacionada ao uso de quetiapina em pacientes com esquizofrenia refratária vem de um relato de dois pacientes que receberam quetiapina na dose de 600 mg/dia, combinada com haloperidol decanoato, com bons resultados terapêuticos, tanto em sintomas positivos quanto em negativos. A combinação foi usada tendo como base teórica o princípio de que ela poderia obter um bloqueio ótimo dos receptores D₂ e 5HT_{2C}. Não foram encontrados evidências adicionais apoiando esta intervenção; no entanto, tal argumento fundamenta algumas estratégias de potencialização da clozapina com aripiprazol, bem como o tratamento de sintomas obsessivo-compulsivos, em pacientes com esquizofrenia refratária. 148

O uso da quetiapina para sintomas negativos também é apoiado por um estudo de 12 semanas de acompanhamento, com 40 pacientes com esquizofrenia refratária, que demonstrou que quetiapina (dose média de 637±121,1) e olanzapina (dose média de 16±3,3) são igualmente eficazes na redução de tais sintomas. ¹⁴⁹

Existem ainda evidências esparsas apoiando o uso exitoso de sertindol (um relato de caso),¹⁵⁰ amissulprida (7 pacientes seguidos por 8 semanas)¹⁵¹ e ziprasidona (um estudo observacional aberto de um ano com 62 pacientes),¹⁵² na diminuição dos escores da PANSS em pacientes com esquizofrenia refratária.

Além disto, a clozapina e outros antipsicóticos típicos também foram avaliados para medidas secundárias de eficácia clínica não relacionada a sintomas psicóticos, que incluem cognição, 22, 153-158 suicidalidade, 159

hostilidade/comportamento agressivo, 160, 161 resposta subjetiva ao tratamento, 162, 163 funcionamento global, 22, 26 bem como depressão e ansiedade 26, 164, 165 A Tabela 5 resume os estudos da clozapina e outros antipsicóticos típicos em medidas secundárias de eficácia e seus achados.

Vários estudos foram também realizados na esquizofrenia refratária em crianças e adolescentes, que não constituem-se no escopo desta revisão. 166-172

Tabela 5. Estudos da clozapina e outros antipsicóticos típicos em medidas secundárias de eficácia em esquizofrenia refratária

ESTUDO	DOMÍNIO AVALIADO	MEDIDA DE DESFECHO	COMPARAÇÕES	DOSE (mg/d) ¹	N	SEMANAS	RESULTADOS
Meltzer et al ²²	Cognição	Bateria neuropsicológica ²	Clozapina Olanzapina	564±243 33,6±11,2	40	24	Clozapina=Olanzapina
Bilder et al ¹⁵³	Cognição	4 domínios cognitivos	Clozapina Olanzapina Risperidona Haloperidol	ND	157	14	Domínio executivo geral, OLZ=RIS>HAL Aprendizado e memória, RIS>CLZ=HAL Velocidade de processamento e atenção, OLZ>HAL Domínio motor, sem diferenças
Harvey et al ¹⁵⁴	Cognição	Escore neurocognitivo composto ³	Clozapina Ziprasidona	600 120	130	18	Ziprasidona>Clozapina
McGurk et al ¹⁵⁵	Cognição	Memória espacial	Clozapina Risperidona	200-750 1-6	50	29	Pacientes tratados com RIS melhoraram, e tratados com CLZ pioraram
Meyer- Lindenberg et al ¹⁵⁶	Cognição	Teste de labirinto	Clozapina Zotepina	450 450	50	6	Zotepina>Clozapina
Bender et al ^{157 4}	Cognição	Função executiva	Clozapina Olanzapina	100-400 5-25	54	26	Clozapina=Olanzapina
Goldman et al ¹⁵⁸	Cognição	Função executiva	Clozapina Risperidona	ND	ND	ND	ND
Meltzer et al ^{159 5}	Suicidalida de	Comportamento suicida ⁶	Clozapina Olanzapina	274±155 16,6±6,4	980	104	Clozapina>Olanzapina em todas as medidas
Citrome et al ¹⁶⁰	Hostilidade	PANSS – item hostilidade	Clozapina Olanzapina Risperidona Haloperidol	526,6±140,3 30,4±6,6 11,6±3,2 25,7±5,7	157	14	Clozapina, Olanzapina e Risperidona > Haloperidol
Volavka et al ¹⁶¹	Hostilidade	OAS	Clozapina Olanzapina Risperidona Haloperidol	526,6±140,3 ⁷ 30,4±6,6 11,6±3,2 25,7±5,7	22 ⁸	14	Clozapina, Olanzapina e Risperidona > Haloperidol

continua

continuação

ESTUDO	DOMÍNIO AVALIADO	MEDIDA DE DESFECHO	COMPARAÇÕES	DOSE (mg/d) ¹	N	SEMANAS	RESULTADOS
Kim et al ¹⁶²	Resposta Subjetiva	DAI	Clozapina Risperidona	254±114,6 3,0±1,7	94	Transversal	Clozapina=Risperidona ⁹
Naber et al ¹⁶³	Bem estar subjetivo	SWN, MLDL	Clozapina Olanzapina	209±91 16,2±4,8	114	26	Olanzapina foi não-inferior à clozapina
Meltzer et al ²²	Funcionamento global	GAF	Clozapina Olanzapina	564±243 33,6±11,2	40	24	Clozapina>Olanzapina
Sacchetti et al ²⁶	Funcionamento global	GAF	Clozapina Olanzapina	346±61 130±24	144	18	Clozapina=Ziprasidona
Azorin et al ¹⁶⁴	Depressão e ansiedade	CDS PDS PAS	Clozapina Risperidona	642±212 9±4	256	12	Depressão: Clozapina>Olanzapina Ansiedade Psicótica: Clozapina>Olanzapina Depressão Psicótica: Clozapina=Olanzapina
Breier et al ¹⁶⁵	Depressão	HAD	Clozapina Risperidona	403,6±79,6 5,9±1,6	29	6	Clozapina>Risperidona
Sacchetti et al ²⁶	Depressão	CDS	Clozapina Ziprasidona	346±61 130±24	144	18	Clozapina=Risperidona

PANSS = Positive and Negative Symptoms Scale, SANS = Scale for the Assessment of Positive and Negative Symptoms, OAS = Overt Aggression Scale, DAI = Drug Attitude Index, SWN = Subjective Well Being Under Neuroleptic Treatment, Munich QoL Dimension List, GAF = Global Assessment of Function, CDS = Calgary Depression Scale, PDS = Psychotic Depression Scale, PAS = Psychotic Anxiety Scale, HAD = Hamilton Depression Scale

N = amostra, ND = não disponível, DP = desvio padrão, OLZ = olanzapina, RIS = risperidona, CLZ = clozapina, HAL = haloperidol. > = efeito maior/melhor do que.

- 1. Dose média, faixa de doses, ou limite máximo da dose
- 2. Testes que avaliam a memória verbal, memória de trabalho, atenção sustentada, fluência verbal, função executiva
- 3. Teste de Stroop, TMT (trail making test), RAVLT (memória episódica)
- 4. Sub-população de ECR avaliando sintomas psicóticos, conduzido por Naber et al, 2006. 163
- 5. Apenas 27% com esquizofrenia refratária
- 6. Número de tentativas de suicídio, suicídios consumados, hospitalizações para prevenir suicídio, escore de "piora da suicidalidade" a partir do início do estudo, uso concomitante de antidepressivos e ansiolíticos
- 7. Doses descritas em Volavka et al, 2002. 142
- 8. Análise dos pacientes que apresentaram pelo menos um episódio de agressividade na primeira fase do estudo de Volavka et al. 2002. 142
- 9. Somente os pacientes com clozapina apresentavam esquizofrenia refratária.

Dois grandes estudos randomizados, porém abertos, que tentaram mimetizar as condições de "vida real" (portanto chamados de "pragmáticos") foram realizados comparando clozapina a outros antipsicóticos atípicos em pacientes com esquizofrenia refratária – os estudos CUtLASS-2 – Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study¹⁷³ e CATIE – Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness. Apesar de eventuais críticas que possam ser feitas ao desenho "pragmático" destes estudos, o PORT – Patient Outcomes and Research Team – recentemente publicou recomendações indicando que os estudos CUtLASS e CATIE foram de grande importância para o forte corpo de evidências indicando que a clozapina é o antipsicótico mais efetivo que está disponível para pacientes com esquizofrenia refratária. 175

O estudo CUtLASS-2¹⁷³ foi conduzido no Reino Unido pelo NHS (*National Health Service*). Os participantes eram pacientes com 18 a 65 anos, com esquizofrenia ou outras doenças relacionadas, cuja medicação precisava ser mudada devido à má resposta clínica a pelo menos dois antipsicóticos prévios. A clozapina foi comparada com um grupo de ASG, incluindo olanzapina, quetiapina e risperidona. Não houve diferença em relação aos escores de qualidade de vida e funcionamento global, bem como no ganho de peso e custo, mas a clozapina resultou em reduções significativamente maiores do escore total da PANSS do que os outros agentes considerados como um grupo.

Na fase II do estudo CATIE¹⁷⁴ os pacientes que descontinuaram o tratamento com olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona durante a fase I foram aleatoriamente alocados para tratamento aberto com clozapina ou tratamento cego com outro ASG não usado durante a fase I. Os resultados demonstraram que os pacientes com clozapina permaneceram mais tempo no estudo do que aqueles que receberam olanzapina, quetiapina ou risperidona. Os pacientes que receberam clozapina obtiveram uma melhora maior no escore total da PANSS do que aqueles que receberam risperidona ou quetiapina, mas não do que aqueles que receberam olanzapina.¹⁷⁴

Finalmente, existem os ensaios clínicos controlados e randomizados (ECRs) que avaliaram a eficácia da clozapina e de outros ASG nos sintomas psicóticos da esquizofrenia refratária. A clozapina mostrou ser, de fato, o padrão-ouro para a esquizofrenia refratária em 2001, quando pela primeira vez uma metanálise incluiu ECRs comparando clozapina a outros ASG.⁸ Dois ECRs comparando clozapina à risperidona foram incluídos, ^{165, 176} resultando em um tamanho de efeito que favoreceu a clozapina. Ainda assim, 30-50% dos pacientes tratados com clozapina permaneceram sem respostas clínicas significativas. Além disto, as amostras eram pequenas (n=29 e 86, respectivamente), e, enquanto a dose média final da risperidona foi apropriada em ambos os estudos (6,4 mg/d e 5,9 mg/d, respectivamente), em um dos estudos a dose média final foi relativamente pequena (291,2 mg/d). ¹⁷⁶ Desde a publicação desta metanálise, ⁸ vários ECRs foram publicados, constituindo-se no objeto desta dissertação.

3.4.4. Outras estratégias de tratamento para a esquizofrenia refratária

Refletindo a necessidade não atendida no tratamento da esquizofrenia refratária, outras estratégias têm sido tentadas para esta população de pacientes. No caso de resposta sub-ótima com clozapina, estratégias de potencialização com outros antipsicóticos, anticonvulsivantes (como a lamotrigina e o topiramato), ou com outros agentes, como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), tem sido extensamente estudadas. 36, 177 Estudos com associações de antipsicóticos não envolvendo a clozapina, ¹⁷⁸ bem como associação de antipsicóticos com intervenções nãomedicamentosas, como eletroconvulsoterapia, 179 estimulação magnética transcraniana, ¹⁸⁰ e particularmente, terapia cognitivo-comportamental, ¹⁸¹⁻¹⁸⁴ também Algumas destas abordagens apresentaram resultados foram realizados. promissores, mas todas apresentaram resultados limitados, não desafiando a clozapina como o padrão-ouro de tratamento para pacientes com esquizofrenia refratária.

3.5. Medicina baseada em evidências

3.5.1. Considerações sobre a medicina baseada em evidências

O conhecimento médico evolui rapidamente, e os médicos necessitam de constante atualização. Atualmente, é mais importante a capacidade de selecionar e interpretar apropriadamente as informações recebidas do que apenas acumular conhecimentos de maneira estática. Dentro deste contexto, o que é tido como verdade advém de observações realizadas sob o controle do método científico. A experiência clínica, ou o conhecimento adquirido previamente não devem ser negligenciados; no entanto, não devem ser vistos como verdades absolutas.¹⁸⁵

Levantamentos realizados em centros acadêmicos mostram que no mínimo 40% das decisões clínicas não são baseadas na literatura médica disponível. 186 Isto ocorre tanto porque existe uma sobrecarga de informação — milhões de artigos, a maioria com resultados inconclusivos ou contraditórios — como também porque muitas vezes a informação é aceita de forma não crítica, por conta da confiança excessiva na própria experiência, na opinião de especialistas, ou da influência da indústria farmacêutica. 187

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) é um conceito que surgiu há aproximadamente 20 anos, ¹⁸⁸ porém, a idéia de que a prática médica deve ser baseada em evidências não é nova. ¹⁸⁹ A MBE constitui-se em um conjunto de estratégias combinadas, resultantes dos avanços das áreas de informática e

epidemiologia clínica, cujo objetivo é assegurar que o cuidado individual do paciente resulte no melhor desfecho possível. 185

O paradigma da MBE assume que a experiência clínica e o conhecimento sobre os mecanismos das doenças são insuficientes para reduzir as incertezas nas tomadas de decisões. No entanto, a MBE não se propõe a ser uma "medicina de receita de bolo" (conforme descrita por alguns críticos), pois é bem estabelecido que a MBE requer a integração da melhor evidência com a experiência clínica e os valores e circunstâncias dos pacientes. 191, 192

A MBE pode, portanto, ser descrita como "parte filosofia, parte habilidade e parte um conjunto de ferramentas". ¹⁹³ David Sackett, considerado o pai da MBE, ¹⁸⁷ definiu-a como "o uso consciente, explícito e sensato da melhor evidência disponível na tomada de decisões sobre o cuidado individual dos pacientes. ¹⁹⁴ Uma das obras originais descreve a MBE como uma atitude de "ceticismo esclarecido" perante a aplicação de técnicas diagnósticas, terapêuticas e prognósticas no manejo cotidiano dos pacientes. ¹⁹⁵

O termo "medicina baseada em evidências" foi cunhado em 1990 no Canadá, ¹⁸⁸ tendo suas premissas descritas em em um artigo no JAMA (*Journal of the American Medical Association*). ¹⁹⁶ Além do Canadá, desde o princípio a MBE teve bastante impacto no Reino Unido, devido ao suporte do NHS. ¹⁹⁷ O foco inicial foi a clínica médica, mas desde então ganha crescente destaque em todas as especialidades médicas, sendo o conceito dominante nos sistemas de saúde do mundo inteiro atualmente. ¹⁹⁸

O primeiro artigo sobre "psiquiatria baseada em evidências" foi publicado em 1995. 199 Embora tal realidade esteja mudando, a MBE teve menor impacto na psiquiatria do que em outras especialidades. 200 Existem dois argumentos que desafiam a aplicabilidade da MBE à psiquiatria. O primeiro aceita os seus fundamentos, mas questiona sua aplicabilidade prática — por exemplo, questiona se os transtornos psiquiátricos conforme descritos nos sistemas de classificação oficiais de fato correspondem ao que os pacientes apresentam no consultório, ou questiona se os pacientes incluídos em estudos clínicos de fato representam adequadamente os pacientes vistos no consultório. O segundo argumento é de que a estrutura narrativa e o significado da experiência pessoal são componentes essenciais do convívio com os transtornos mentais e seu tratamento psicoterapêutico, aspectos impossíveis de serem medidos de acordo com as premissas da MBE. 188

No entanto, tais problemas – a dificuldade de homogeneização de grupos de sintomas e de mensuração, são anteriores à MBE e inerentes ao campo da psiquiatria. Não existe caminho de volta da "medicina baseada em evidências" para a "medicina baseada em eminências", 198 uma vez que a aplicação de estratégias baseadas em evidências pode melhorar os desfechos em saúde²⁰¹ e existem evidências indicando que médicos treinados sob os princípios da MBE tem maior probabilidade que seus pares em manter-se atualizados em relação aos avancos terapêuticos.²⁰²

3.5.2. Avaliação da evidência clínico-epidemiológica

Sempre que possível, as decisões clínicas devem ser baseadas nos princípios da MBE, o que inclui a avaliação crítica da evidência clínico-epidemiológica. Esta avaliação, juntamente com a competência clínica de especialistas, deve se constituir na base do estabelecimento de diretrizes terapêuticas que guiam a prática clínica.¹⁹⁸

Na avaliação da evidência clínico-epidemiológica, um modelo de cinco passos é proposto: 185, 187, 203-206

1. Formulação da Questão

A questão, que pode ser relacionada a intervenções diagnósticas, prognósticas ou terapêuticas, ou ainda estar relacionada a determinação de fatores etiológicos, deve ser formulada com base no acrônimo P.I.C.O., onde:

- P = Paciente ou População
- I = Intervenção a ser testada
- C = Comparação ou Controle
- O = desfecho (Outcome).

2. Busca das respostas

Esta etapa envolve não apenas a busca das evidências por meio de base de dados eletrônicas*, mas também a avaliação do tipo e a hierarquia da evidência.

_

^{*} O processo de busca de evidências será descrito com detalhes na Seção Métodos

A Tabela 6 mostra os diferentes tipos de desenho de estudo em função da presença de grupo controle, acompanhamento de pacientes no tempo e intervenção do pesquisador.

Tabela 6. Tipos de estudo em função da presença de grupo controle, acompanhamento de pacientes no tempo e intervenção do pesquisador.

GRUPO CONTROLE	ACOMPANHAMENTO	INTERVENÇÃO	
	Sim	Não	
Sim	Ensaio clínico		Experimental
Não	Ensaio não controlado		
Sim	Estudo de coorte	Transversal	
Não	Incidência	Prevalência	Observacional
Sim		Caso Controle	
Não		Relato de casos	

FONTE: Nobre et al, 2004²⁰⁶

Os estudos podem ser classificados de acordo com seu nível de hierarquia de evidências. Os estudos situados mais ao topo desta hierarquia estão mais aptos a fornecerem estimativas válidas e com menos vieses dos efeitos de uma determinada intervenção do que os estudos situados abaixo.

A Tabela 7 mostra a hierarquia das evidências para os estudos de intervenções terapêuticas.

Tabela 7. Hierarquia das evidências de intervenções terapêuticas

QUALIDADE	TIPO DE EVIDÊNCIA
1a (melhor)	Revisão sistemática de ECRs
1b	ECR individual com IC estreito
2a	Revisão sistemática de estudos de coorte
2b	Estudo de coorte individual
2c	Estudos ecológicos
3a	Revisão sistemática de estudos caso-controle
3b	Estudo caso-controle individual
4	Série de casos
5 (pior)	Opinião de especialistas

FONTE: Gray et al, 2003¹⁸⁷

3. Avaliação das evidências

Uma vez que um determinado artigo seja localizado, é necessário avaliar sua validade e importância antes da aplicação dos seus resultados.

4. Aplicação na clínica

Assumindo que a evidência é válida, aplicável ao paciente de forma individual e factível, o próximo passo é a utilização da intervenção.

5. Avaliação do desfecho

O passo final inclui a avaliação da resposta do paciente.

3.5.3. Revisão sistemática e metanálise

Um método que pode ser útil no resumo da informação científica são as revisões de literatura, que tem como objetivo sumarizar as evidências disponíveis até o momento, com relação a um tópico qualquer. No entanto, tais revisões muitas vezes são "anedóticas", "jornalísticas" ou "narrativas", e, portanto, sujeitas a múltiplos vieses.²⁰⁷ As revisões tradicionais, em geral, expressam a opinião pessoal do autor e não há detalhamento dos critérios de seleção dos estudos. Os estudos incluídos tendem a confirmar as ideias pessoais dos autores. No intuito de evitar os vieses citados anteriormente, desenvolveu-se a metodologia da revisão sistemática. Esta realiza uma síntese de todas as informações disponíveis até o momento, sobre uma questão específica, mas com metodologia previamente e detalhadamente descrita, podendo ser reproduzida. A revisão sistemática tal como se entende hoje foi padronizada pelos esforços da Colaboração Cochrane.²⁰⁸ A Colaboração Cochrane foi criada pelo médico e epidemiologista britânico Archie Cochrane, em 1993, constituindo-se em uma organização não-governamental cujo

objetivo é produzir, disseminar e manter atualizadas revisões sistemáticas de tratamentos médicos, tornando-se uma referência do paradigma da MBE.²⁰⁹

Os termos "revisão sistemática" e "metanálise" são frequentemente usados como sinônimos, embora eles não signifiquem a mesma coisa. Uma revisão sistemática é um método estruturado de elaborar uma revisão de literatura, que contrasta com os métodos tradicionais. A metanálise é um método estatístico que combina os resultados de estudos individuais. As revisões sistemáticas frequentemente, mas não necessariamente, são acompanhadas por uma metanálise para examinar uma questão de pesquisa. ²⁰⁹

A metodologia das revisões sistemáticas de literatura e metanálise representam um avanço importante, visto que tais estudos representam o mais alto nível de evidência. Tal metodologia é aplicada, idealmente àquelas situações nas quais existe uma questão clínica relevante, em geral quando não há comprovação adequada da eficácia de uma determinada intervenção, ou quando não há consenso entre os estudos, como é caso da esquizofrenia refratária, tendo em vista as publicações que emergiram ao longo da última década.

4. MÉTODOS

4. MÉTODOS

Foram usados métodos de busca e avaliação de estudos descritos no Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions – versão 5.01.²¹¹

4.1. Critérios de inclusão dos estudos

4.1.1. Tipos de estudos

Para a realização de metanálises, foram considerados todos os ensaios clínicos prospectivos, aleatorizados, duplo-cegos e controlados. Outros tipos de artigos obtidos pelos métodos de identificação de estudos, como revisões (sistemáticas ou não), estudos abertos, pragmáticos ou retrospectivos, bem como séries ou relatos de casos, foram excluídos das metanálises, mas foram descritos como parte da revisão de literatura. Estudos cruzados foram incluídos apenas para avaliação dos dados da primeira parte do estudo, quando possível, levando-se em consideração o efeito *carry-over**. Quando um estudo envolveu múltiplos grupos de tratamento, todos os respectivos braços relevantes para esta revisão foram incluídos nas análises.

_

^{*} O efeito *carry over* refere-se à observação de que o efeito do tratamento na primeira fase pode influenciar o resultado da segunda fase, levando a diferenças significativas e não mensuradas entre os grupos

4.1.2. Tipos de pacientes

4.1.2.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos avaliando pacientes com diagnóstico primário de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, por quaisquer instrumentos de classificação diagnóstica. Foram considerados apenas estudos que incluíram pacientes considerados "não respondedores" ou "refratários" ao tratamento com antipsicóticos.^{8, 9, 11} e nos quais a clozapina foi comparada com outro antipsicótico atípico.

4.1.2.2. Critérios de exclusão

Estudos que incluíram sujeitos com outros transtornos piscóticos que não esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo foram excluídos. Outros diagnósticos psiquiátricos comórbidos não se constituíram em critérios de exclusão, sendo descritos quando presentes. Também se constituíram em critérios de exclusão estudos com pacientes já submetidos a tratamento anterior com clozapina também foram excluídos e estudos cuja população-alvo foram pacientes com menos de 18 anos de idade.

4.1.2.3. Definição de refratariedade

A definição de refratariedade de cada estudo foi registrada, variando de falha de resposta terapêutica a mais do que um, dois ou três antipsicóticos (típicos ou atípicos), em dose e duração adequados, e com especificação ou não da definição do significado de "dose e duração adequadas".

4.1.3. Tipos de intervenções

1.Clozapina

2. Antipsicóticos atípicos:

- Amissulprida
- Aripiprazol
- Asenapina
- Bifeprunox
- Iloperidona
- Olanzapina
- Paliperidona
- Quetiapina
- Remoxiprida
- Risperidona
- Sertindol
- Sulpirida
- Ziprasidona
- Zotepina

4.1.3.1. Definição de antipsicóticos atípicos

Para esta revisão sistemática, foram considerados antipsicóticos atípicos aqueles descritos como comumente usados ou em fase III de investigação por Agid *et al* (2008).²

4.1.4 Tipos de medidas de desfecho

As medidas de eficácia avaliaram a melhora em sintomas psicóticos (globalmente, por meio dos escores totais, ou especificamente, por meio dos escores das subescalas). Os resultados puderam ser apresentados de forma dicotômica (proporção de pacientes com resposta ao tratamento de acordo com a definição de cada estudo) ou contínua (escore final [endpoint], mudança média do escore desde o início do estudo [mean change] ou diferença entre médias iniciais e finais).

As principais escalas de avaliação de sintomas psicóticos consideradas foram a PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale, escore total), a BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). No entanto, para esta revisão, outras escalas descritas nos artigos também foram consideradas, como a CGI (Clinical Global Impression). O número de dropouts (perdas ou desistências ao longo do estudo) também foi considerado como uma medida indireta de eficácia.

4.1.4.1. Medidas primárias de eficácia

- Número de pacientes que respondeu aos tratamentos de acordo com a definição primária do estudo (proporção de pacientes)
- Mudança média da PANSS Total
- Mudança média na BPRS Total
- Mudança média na CGI
- Mudança média de quaisquer outras medidas primárias de eficácia relacionadas a sintomas psicóticos descritas nos artigos.
- Escore final da PANSS Total

- Escore final da BPRS
- Escore final da CGI
- Escore final de quaisquer outras medidas primárias de eficácia relacionadas a sintomas psicóticos descritas nos artigos.
- Diferença entre mudanças médias entre grupo experimental e controle da PANSS total
- Diferenças entre mudanças médias entre grupos experimental e controle da BPRS
- Diferença entre mudanças médias entre grupos experimental e controle de quaisquer outras medidas primárias de eficácia descritas nos artigos.
- Número de dropouts.

4.1.4.2. Medidas secundárias de eficácia

- Melhora de sintomas psicóticos positivos (PANSS domínio de sintomas positivos, SAPS)
- Melhora de sintomas psicóticos negativos (PANSS domínio de sintomas negativos, SANS)
- Melhora de outros domínios psicopatológicos (subescalas da PANSS, BPRS, SAPS e SANS)

4.2. Métodos de identificação dos estudos

4.2.1. Busca eletrônica de artigos

Foi realizada uma busca eletrônica de artigos, sem limite de data de publicação ou de linguagem, finalizada em setembro de 2009, no PUBMED e nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, *Current Contents*, BIOSIS, *Derwent Drug File*, *International Pharmaceutical Abstracts*, *Evidence Based Medical Journals* e *PsycInfo*.

Com exceção do PUBMED, de acesso público, as demais bases de dados foram pesquisadas utilizando-se o *Biomedical Literature Site* (BLiS) (*Dialog Data Star*®).²¹² A busca eletrônica também incluiu o *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CCRCT), e a *Cochrane Database of Systematic Reviews*, acessados no Brasil por meio da BIREME. As duplicatas das publicações encontradas foram excluídas eletronicamente e, depois, manualmente (pelos investigadores JS e CR).

Em todos os bancos de dados, consideraram-se apenas estudos clínicos nos quais a palavra "clozapina" ou suas variantes estivessem presentes no título. Nos bancos de dados da Cochrane, os termos foram buscados nos títulos, resumos e palavras-chave. Em todas as bases de dados, foram buscados artigos referentes ao uso da clozapina e dos outros antipsicóticos atípicos pesquisados apenas como parte de estudos clínicos ou considerando-as como drogas em investigação clínica. Os termos especificadores e os operadores booleanos²¹³ usados para a pesquisa são mostrados na Tabela 8.

Tabela 8. Termos especificadores e operadores booleanos

TERMO / OPERADOR	FUNÇÃO
.\$	Indica que qualquer combinação de letras pode seguir a palavra antecedente.
ADJ	Indica que um termo está adjacente a outro.
DT	Especifica que o termo buscado é uma droga de estudo.
AND	Soma o resultado de buscas de dois termos diferentes.
NEAR	Junta os descritores que estejam separados por até no máximo cinco palavras.
NOT	Exclui um termo de uma determinada busca.
OR	Soma o resultado da busca pelo mesmo termo.
SAME	Indica que um termo está próximo de outro.
П	Especifica que o termo buscado está no título.

FONTE: Adaptado de Bernardo et al, 2004²⁰⁵

As bases de dados foram pesquisadas na biblioteca do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPQ-FMUSP) e com o auxílio de um profissional de arquivologia e biblioteconomia (CR).

As bases de dados usadas para esta revisão foram utilizadas em diferentes revisões sistemáticas previamente publicadas^{8, 106} e são recomendadas como bases de dados para consulta na literatura especializada,^{207, 208} cobrindo a maior parte da literatura mundial, incluindo a chamada "área cinza" (literatura não publicada nos periódicos comumente acessados).²¹⁴ Cada base de dados apresenta particularidades que podem influenciar os resultados das buscas. A Tabela 9 descreve as características das diferentes bases de dados.

Tabela 9. Características das bases de dados

BASE DE	CARACTERÍSTICAS
DADOS	
BIOSIS	Base de dados produzida pela ISI (<i>Institute of Scientific Information</i>), cobrindo periódicos da literatura biomédica.
Cochrane Register of Controlled Clinical Trials	A Cochrane é uma organização não governamental internacional sem fins lucrativos cujo objetivo é sistematizar a literatura médica e promover a medicina baseada em evidências. O Cochrane Register of Controlled Clinical Trials é uma biblioteca que reúne todos os ensaios clínicos publicados globalmente, disponível publicamente no Brasil por meio do website da BIREME.
Current	Base de dados produzida pela ISI (Institute of Scientific Information), com
Contents	aproximadamente 7000 periódicos de todos os campos do conhecimento.
Derwent Drug File	Base de dados que foca especificamente em todos os aspectos do desenvolvimento de uma droga.
EMBASE	É o nome comercial do banco de dados <i>Excerpta Medica</i> , que cobre a literatura biomédica desde 1974, abrangendo 4000 periódicos de 110 países, sendo que 56% das publicações são da Europa. As publicações são indexadas de acordo com o tesauro EMTREE.
Evidence Based Medical Journals	Base de dados do grupo do <i>British Medical Journal</i> , que inclui literatura com foco em medicina baseada em evidências nas áreas de cirurgia geral, psiquiatria, pediatria, clínica médica e ginecologia e obstetrícia, de 2000 a 2008.
International	Base de dados que cobre aproximadamente 800 periódicos com tópicos
Pharmaceutical	relacionados ao uso e desenvolvimento de fármacos (desenvolvido pela
Abstracts	Thomson Science Inc.)
MEDLINE	Base de dados da National Library of Medicine (NLM) dos EUA, incluindo mais de 5200 periódicos, de mais de 80 países, com publicações desde 1966. Cobre mais de 40 idiomas, mas quase 90% das referências são para artigos da língua inglesa. Contém aproximadamente 75% de toda literatura científica médica mundial, sendo que 52% dos periódicos são publicados nos EUA. As publicações são indexadas de acordo com o tesauro (conjunto de termos relacionados hierarquicamente) MESH – Medical Subject Headings.
Psycinfo	Base de dados da <i>American Psychology Association</i> , cobrindo 1300 periódicos em 25 idiomas das áreas de psicologia e ciências do comportamento, incluindo psiquiatria.
PUBMED	Base de dados livre criada pela <i>National Library of Medicine</i> (NLM), dos EUA, cujo principal conteúdo é o MEDLINE, mas inclui também publicações antes de 1966, citações em processo de indexação no MEDLINE, artigos fora do escopo médico publicados em literatura biomédica, manuscritos de autores com projetos financiados pelo <i>National Institute of Health</i> (NIH) dos EUA e periódicos em processo de indexação no MEDLINE.

FONTE: Adaptado de Bernardo *et al*, 2004,²⁰⁵ Egger *et al*, 2001,²⁰⁷ e DialogDataStar^{® 212}

Foram buscados estudos clínicos de antipsicóticos atípicos em pacientes com esquizofrenia refratária, comparados à clozapina, conforme descrito na seção "Critérios de Inclusão de estudos". As estratégias de busca no PUBMED, no CCRCT (Cochrane) e nas bases de dados pesquisadas pelo BLiS, PUBMED e Cochrane são apresentados nas Tabelas 10, 11 e 12, respectivamente.

Tabela 10. Estratégias de busca nos bancos de dados acessados pelo BliS

#	TERMO DE BUSCA	ASSUNTO			
EMI	EMBASE e MEDLINE				
1	Clozapine-DT.DE.				
2	clozaril OR leponex OR zaponex OR denzapin	- Clozapina			
3	clozapine.Tl.				
4	(1 OR 2) AND 3				
5	Atypical-Antipsychotic-Agent-DT.DE.				
6	second ADJ generation ADJ antipsychotics				
7	Amisulpride-DT.DE.				
8	Aripiprazole-DT.DE.				
9	Asenapine-DT.DE.				
10	Bifeprunox-DT.DE.				
11	Iloperidone-DT.DE.				
12	Olanzapine-DT.DE.	Antipsicóticos			
13	Paliperidone-DT.DE.	atípicos			
14	Quetiapine-DT.DE.	ou de segunda geração			
15	Remoxipride-DT.DE.	geração			
16	Risperidone-DT.DE.				
17	Sertindole-DT.DE.				
18	Sulpiride-DT.DE.				
19	Ziprasidone-DT.DE.				
20	Zotepine-DT.DE.	_			
21	5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20				

continua

continuação

#	TERMO DE BUSCA	ASSUNTO		
22	therapy SAME resistant			
23	therapy SAME refractory			
24	Treatment SAME resistant			
25	treatment SAME refractory			
26	resistant SAME schizophrenia	Esquizofrenia refratária ou		
27	refractory SAME schizophrenia	resistente ao		
28	treatment-resistant SAME schizophrenia	tratamento		
29	treatment ADJ resistant SAME schizophrenia			
30	treatment-refractory SAME schizophrenia			
31	treatment ADJ refractory SAME schizophrenia			
32	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31			
33	4 AND 21 AND 32	Total geral		
34	33 AND CLINICAL-TRIAL#	TOTAL = só estudos clínicos		
	Current contents, BIOSIS Previews, Derwent Druf Files, International Pharmaceutical Abstracts, Evidence Based Medical Journals, PsycInfo			
90	(Clozapin\$ OR clozaril OR leponex OR zaponex OR denzapin) AND clozapin\$.Tl.	Clozapina		
91	atypical ADJ antipsychotic ADJ agent OR second ADJ generation ADJ antipsychotics OR Amisulprid\$ OR Aripiprazol\$ OR Asenapin\$ OR Bifeprunox\$ OR Iloperidon\$ OR Olanzapin\$ OR Paliperidon\$ OR Quetiapin\$ OR Remoxiprid\$ OR Risperidon\$ OR Sertindol\$ OR Sulpirid\$ OR Ziprasidon\$ OR ziprazidon\$ OR Zotepin\$	Antipsicóticos atípicos ou SGA		
92	therapy SAME resistant OR therapy SAME refractory OR Treatment SAME resistant OR treatment SAME refractory OR resistant SAME schizophrenia OR refractory SAME schizophrenia OR treatment-resistant SAME schizophrenia OR treatment ADJ resistant SAME schizophrenia OR treatment-refractory SAME schizophrenia OR treatment ADJ refractory SAME schizophrenia	Esquizofrenia refratária		
93	90 AND 91 AND 92	Total Geral		
94	clinical ADJ trial OR Controlled SAME Clinical ADJ Trial	Total Ocial		
95	93 AND 94	TOTAL = só estudos clínicos		

Tabela simplificada.

Estratégias de busca no MEDLINE e no EMBASE foram semelhantes, com diferenças mínimas nos termos especificadores e conectores booleanos.

Estratégias de busca no Current Contents, BIOSIS Previews, Derwent Drug Files, International Pharmaceutical Abstracts, Evidence Based Medical Journals, PsycInfo foram semelhantes, com diferenças mínimas nos termos especificadores e conectores booleanos.

Resultados foram posteriormente combinados com exclusão das duplicatas.

Tabela 11. Estratégias de busca no PUBMED

#	TERMO DE BUSCA	ASSUNTO
40	#39 Limits: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	TOTAL = só estudos clínicos
39	#10 AND #27 AND #38	Total geral
38	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	
37	treatment-resistant schizophrenia	
36	treatment refractory schizophrenia	
35	treatment-refractory schizophrenia	
34	treatment resistant schizophrenia	Esquizofrenia
33	refractory schizophrenia	Refratária ou resistente ao
32	resistant schizophrenia	tratamento
31	treatment resistant	
30	treatment refractory	
29	therapy refractory	
28	therapy resistant	
27	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	
26	Zotepine	
25	Ziprasidone OR ziprazidone	
24	Sulpiride	
23	Sertindole	
22	Risperidone	
21	Remoxipride	
20	Quetiapine	Antipsicóticos
19	Paliperidone	atípicos ou de
18	Olanzapine	segunda geração
17	lloperidone	
16	Bifeprunox	
15	Asenapine	
14	Aripiprazole	
13	Amisulpride	
12	second generation antipsychotics	
11	atypical antipsychotic agent OR atypical antipsychotic drug	
10	(#7 OR #8) AND #9	
9	Clozapine [ti]	Clorerine
8	clozaril OR leponex OR zaponex OR denzapin	Clozapina
7	"Clozapine/therapeutic use"[Mesh]	

Tabela 12. Estratégias de busca na Cochrane

#	TERMOS DE BUSCA
1	(Clozapine OR clozaril OR leponex OR zaponex OR denzapin) and (clozapine):ti in Cochrane Reviews and Clinical Trials
2	atypical antipsychotic agent OR second generation antipsychotics OR Amisulpride OR Aripiprazole OR Asenapine OR Bifeprunox OR Iloperidone OR Olanzapine OR Paliperidone OR Quetiapine OR Remoxipride OR Risperidone OR Sertindole OR Sulpiride OR Ziprasidone OR ziprazidone OR Zotepine in Cochrane Reviews and Clinical Trials
3	therapy resistant OR therapy refractory OR Treatment resistant OR treatment refractory OR resistant schizophrenia OR refractory schizophrenia OR treatment-resistant schizophrenia OR treatment resistant schizophrenia OR treatment resistant schizophrenia OR treatment ADJ refractory schizophrenia in Cochrane Reviews and Clinical Trials
4	(#1 AND #2 AND #3)

4.2.2. Outras fontes de artigos

4.2.2.1. Listas de referências.

As listas de referências de todos os ensaios clínicos controlados, aleatorizados e duplo-cegos que foram considerados para as metanálises, bem como de artigos de revisão e capítulos de livros considerados relevantes, foram checadas.

4.2.2.2. Busca manual de artigos

Dois pesquisadores (JS e IT) pesquisaram manualmente e de maneira independente, os vinte periódicos com maior fator de impacto na área de psiquiatria, disponíveis na biblioteca do Instituto de Psiquiatria (IPQ) da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP),²¹⁵ em busca de artigos publicados sobre o tema desta revisão, desde 1998. A lista com os periódicos de maior fator de impacto e disponibilidade na biblioteca do IPQ-FMUSP é apresentada na Tabela 13. A busca manual de artigos, realizada por dois pesquisadores diferentes de maneira independente em periódicos importantes, é preferível à inclusão de um maior número de periódicos pesquisados individualmente por cada um dos pesquisadores.²⁰⁷

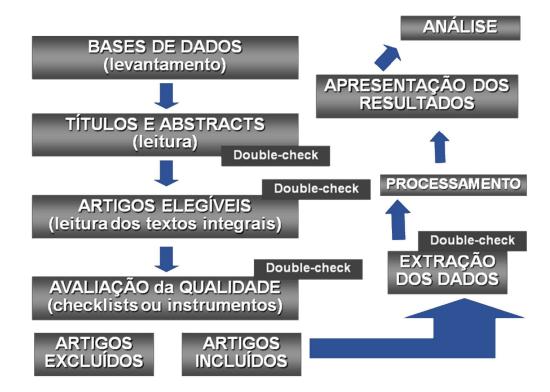
Tabela 13. Periódicos de maior fator de impacto e disponibilidade na biblioteca do IPQ-FMUSP (setembro 2009)²¹⁵

PERIÓDICO	FATOR DE IMPACTO
Archives of General Psychiatry	14,2
Molecular Psychiatry	12,5
American Journal of Psychiatry	10,5
Biologic Psychiatry	8,6
Neuropsychopharmacology	6,7
Schizophrenia Bulletin	6,5
British Journal of Psychiatry	5,0
Journal of Clinical Psychiatry	5,0
Journal of Child and Adolescent Psychiatry	4,8
Psychological Medicine	4,7
Journal of Psychiatric Research	4,6
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry	4,6
International Journal of Neuropsychopharmacology	4,3
Journal of Clinical Neuropsychopharmacology	4,3
Addiction	4,2
Psychotherapy and Psychosomatic Medicine	4,2
Schizophrenia Research	4,1
Journal of Psychiatry and Neurosciences	4,1
Journal of Psychopharmacology	4,0

4.3. Seleção dos artigos

Das referências obtidas pelos meios de busca, foram selecionados artigos de interesse (ou relevantes) relacionados ao tema desta revisão. Tais estudos foram lidos na íntegra e, de acordo com a qualidade metodológica, possibilidade de extração dos dados, ou preenchimento dos critérios de inclusão e exclusão, artigos foram considerados ou não para as metanálises. O processo de seleção dos estudos é descrito na Figura 2.

Figura 2. Processo de seleção dos estudos



4.4. Avaliação qualitativa dos artigos

Cada artigo incluído foi avaliado em relação à presença de vieses. Existem várias escalas que podem ser usadas para classificar os estudos de acordo com o risco de viés, como a escala de Jadad, a escala PEDro (Physiotherapy Evidence Database) e a escala QUADAS (Quality of Assessment of Diagnostic Accuracy Studies). No entanto, seguindo as diretrizes do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, ²¹¹ foi utilizado um checklist no qual cada estudo foi classificado como tendo baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco de viés não determinado. Foram considerados os seguintes itens na avaliação:

- Geração do seqüenciamento
- Aleatorização
- Cegamento
- Informação sobre os dados faltantes
- Viés de relato seletivo
- Risco de outros vieses

4.5. Extração dos dados

Os dados foram extraídos dos artigos incluídos para subseqüente análise. A extração dos dados foi realizada por meio de formulários desenhados para esta revisão. Todas as fases foram realizadas de maneira independente por dois pesquisadores (JS e IT), de modo a obter um consenso. Eventuais discordâncias foram resolvidas pelo orientador (HE).

4.5.1. Formulário de extração de dados

As variáveis incluídas no formulário de extração de dados são as seguintes:

4.5.1.1. Variáveis relacionadas à publicação

- Autor
- Ano
- Revista
- Local de realização

4.5.1.2. Variáveis relacionadas ao método

- Desenho
- Duração do estudo
- Período de washout
- Critério diagnóstico usado
- Descrição dos critérios de inclusão
- Descrição dos critérios de exclusão
- Definição de refratariedade
- Como foi a randomização
- Como foi o cegamento
- Diagnóstico da população
- Setting do estudo (internado X ambulatorial)

4.5.1.3 Variáveis relacionadas aos pacientes

- Idade
- Diferenças significativas entre os grupos na linha de base
- Número de hospitalizações prévias
- Duração da doença
- Idade de início dos sintomas
- Subtipo de esquizofrenia predominante na amostra

4.5.1.4. Variáveis relacionadas ao tamanho da amostra

- N triado
- N randomizado
- N final
- Número de droupouts
- Razões para dropouts

4.5.1.5. Variáveis relacionadas às drogas em estudo

- · Comparador com a clozapina
- Faixa de dose da clozapina
- Dose inicial da clozapina
- Dose média final da clozapina
- Titulação da clozapina
- Faixa de dose do comparador
- Dose inicial do comparador
- Dose média final do comparador

- Titulação do comparador
- Medicações concomitantes permitidas
- Uso de medicações concomitantes

4.5.1.6. Variáveis relacionadas à descrição das medidas de desfecho

- Valores iniciais de cada escala
- Medidas de desfecho primárias
- Medidas de desfecho secundárias
- Critério de resposta primário
- Critério(s) de resposta secundário(s)
- Escalas de avaliação de eventos adversos

4.5.1.7. Outras variáveis

- Resultados das medidas de desfecho
- Outras observações e comentários sobre o estudo

4.5.2. Tipos de análises

Sempre que possível, os dados foram avaliados pelo método ITT – *Intention to Treat* (análise por intenção de tratar), o que significa que todos os pacientes inicialmente aleatorizados foram considerados para as análises, não importando se o tratamento foi de fato recebido ou não. 216, 217 A ideia que fundamenta a análise ITT é que a exclusão de alguns pacientes que tenham sido inicialmente randomizados pode favorecer um grupo sobre o outro, uma vez que a randomização é uma tentativa de harmonizar os grupos de

tratamento. A análise ITT pode referir-se à todos os pacientes que foram triados ou, mais comumente, à todos os pacientes que foram randomizados, porém pode também referir-se àqueles que receberam a primeira dose da droga em estudo ou que receberam a droga em estudo por determinado período de tempo.²¹⁶

Nas análises ITT, é importante determinar o método de manejo dos dados referentes aos pacientes que saíram do estudo. Uma alternativa é não usar os dados faltantes, de modo que a análise seja realizada apenas com os dados presentes, ou ainda, de modo mais conservador, repor os dados faltantes pelo valor menos favorável que tenha sido encontrado. No entanto, o mais comum é a reposição dos valores faltantes com o valor prévio mais recente – a técnica LOCF (*Last observation carried forward*),²¹⁶ ainda que esta técnica tenha possa potencialmente ser fonte de vieses no sentido de superestimar efeitos de intervenções em relação aos grupos controle.²¹⁸

Foram realizadas análises também com dados referentes a pacientes que completaram o estudo (OC – casos observados). Desta forma, são apresentadas análises com dados apresentados tanto sob a forma ITT quanto sob a forma de casos observados, bem como as técnicas de reposição dos valores faltantes, quando descritas.

4.5.3. Tipos de dados

Para serem incluídas nas metanálises, todas as medidas de desfecho precisavam ter claro o tipo de população que estava sendo considerada (N).

As medidas de desfecho dicotômicas precisavam que o artigo apresentasse o número (ou a porcentagem) de pacientes apresentando (ou não) o desfecho considerado.

As medidas de desfecho contínuas precisavam ser apresentadas sob a forma de médias e desvios-padrão. Caso o dado apresentado fosse o erropadrão, este deveria ser transformado para desvio-padrão por meio da fórmula: $DP = EP X \sqrt{n}$, onde DP=desvio padão, EP=erro-padrão e N=amostra.

Para dados de grupos diferentes apresentados de forma combinada, o desvio padrão da média de ambos os grupos foi calculado pela fórmula do desvio-padrão combinado, ²¹⁹ mostrada a seguir, onde DP=desvio-padrão, N=população, exp=grupo experimental, ctr=grupo controle.

$$DP combinado^2 = \frac{(N exp - 1) \times DP exp^2 + (N ctr - 1) \times DP ctr^2}{N exp + N ctr - 2}$$

Os dados referentes à mudança média deveriam ser apresentados nos artigos, bem como os respectivos desvios-padrão. No entanto, alguns artigos apresentam apenas os valores iniciais e finais dos escores das escalas de avaliação, acompanhados dos respectivos desvios-padrão. Nestes casos, a mudança média foi calculada por meio da diferença entre as médias iniciais e finais. Para o cálculo do desvio padrão da mudança média, utilizou-se o método descrito na Seção 16.1.3.2. do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, que envolve o cálculo do coeficiente de correlação da intervenção e do controle de um outro estudo incluído na metanálise, usando os seus valores dos desvios-padrão iniciais, finais e de mudança média. No

entanto, caso os coeficientes de correlação da intervenção e do controle fossem muito diferentes, ou se suas médias fossem menores do que 0,5, a imputação do dado do desvio-padrão da mudança média não pode ser realizada, uma vez que desta forma não é possível obter uma estimativa confiável.²¹¹

4.5.3.1. Dados oblíquos (skewed data)

As análises de médias são apropriadas quando os dados são pelo menos aproximadamente distribuídos de maneira normal. Se a distribuição correta é assimétrica, então considera-se que o dado é "oblíquo". Uma checagem é disponível, mas apenas válido se o menor ou maior valor possível do desfecho é conhecido. A checagem envolve o cálculo da média observada menos o menor valor possível (ou o maior valor possível menos a média observada), dividido pelo desvio-padrão. Uma razão menor do que um indica fortemente desvio dos dados. No entanto, tal procedimento não é apropriado para as mudanças médias, uma vez que é impossível determinar os maiores ou menores valores possíveis.²¹¹ Portanto, o procedimento de checagem quanto a dados oblíquos foi realizado apenas para as metanálises de *endpoints*.

4.6. Processamento dos dados

Foram realizadas metanálises sempre que dados de determinada medida de eficácia pudessem ser extraídos de três ou mais estudos, considerando a comparação entre clozapina e os demais antipsicóticos atípicos

como um grupo. Da mesma forma, sempre que dados de determinada medida de eficácia pudessem ser extraídos de três ou mais estudos, foi realizada a comparação de clozapina a antipsicóticos considerados de forma individual. Foram realizadas metanálises considerando-se as medidas de desfecho separadamente e combinadas.

4.6.1. Software

Foram utilizados os softwares *Review Manager (RevMan)* 5.0,²²⁰ *Comprehensive Metanalysis*²²¹ e *R-Project.*²²² Serão apresentados os gráficos produzidos pelo *Review Manager*, que é o *software* da Colaboração Cochrane.

4.6.2. Apresentação dos resultados

Os resultados serão apresentados na forma de tamanho de efeitos, acompanhados de intervalos de confiança, em gráficos de floresta.

4.6.2.1. Tamanho de efeito

O tamanho de efeito é uma medida estatística para a magnitude da diferença entre duas intervenções. São calculados tamanhos de efeito para cada um dos estudos incluídos nas metanálises, e depois um tamanho de efeito "combinado". ^{208, 209, 211, 223}

4.6.2.2. Intervalos de confiança

Os Intervalos de Confiança (IC) são uma faixa de valores que englobam uma população de valores que podem ser considerados

"verdadeiros". Em geral define-se arbitrariamente o grau de confiança atribuível a um IC como 95% (IC 95). Um IC 95 significa que, se o estudo for repetido, existe 95% de probabilidade de o resultado cair dentro dos valores estabelecidos pelo intervalo de confiança.²²³

4.6.2.3. Gráficos de Floresta

A Figura 3 mostra um gráfico de floresta de uma metanálise hipotética, onde se podem observar os odds ratios de cada estudo individualmente e combinados, bem como seu IC 95, e o peso atribuído para cada estudo. No caso de medidas de efeito relativas (risco relativo e *odds* ratio, por exemplo), quando os intervalos de confiança tocam ou cruzam a linha que representa o número 1, considera-se que não existem diferenças entre as intervenções, uma vez que uma razão que resulta em 1 é aquela que divide dois números iguais, ou seja, os resultados do tratamento experimental seriam os mesmos do grupo controle. 224 Em medidas de efeito absolutas (por exemplo, diferença entre médias), o valor zero indica que não há diferença. Além do odds ratio, o gráfico poderia mostrar os resultados de todas as medidas de tamanho de efeito descritas a seguir. Nas metanálises da Colaboração Cochrane, os gráficos de floresta mostram também podem mostrar os dados brutos que geraram os tamanhos de efeito, a estatística de heterogeneidade, e um teste de significância geral do efeito da intervenção experimental.211

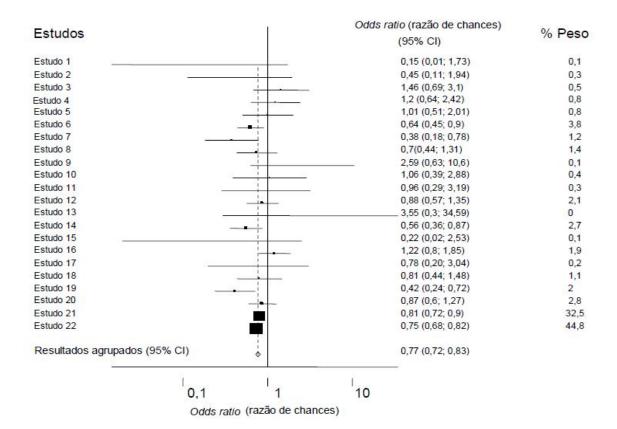


Figura 3. Gráfico de floresta hipotético

4.6.3. Medidas de tamanho de efeito

4.6.3.1. Variáveis dicotômicas

Para medidas de desfecho dicotômicas poderiam ser usadas a diferença absoluta do risco, o risco relativo (RR) e o odds ratio (OR). 207, 209, 211, 224-226

A Tabela 14 apresenta a descrição das medidas de tamanho de efeito para variáveis dicotômicas.

Em metanálises, o RR e o OR apresentam vantagem em relação à diferença de risco pois não dependem do risco basal.²⁰⁹ O OR apresenta algumas características matemáticas que lhe conferem vantagem sobre o RR –

por exemplo, o seu comportamento não muda dependendo de qual desfecho é codificado como "evento" (por exemplo, não haveria diferença em analisar-se a "resposta" da "não resposta" ao tratamento), ao contrário do RR. ²⁰⁷ Para eventos raros, os valores de RR e OR são semelhantes, mas para eventos freqüentes (taxas maiores do que 20-30%, o que é o mais comumente observado em estudos clínicos), o OR é maior do que o RR, levando a uma superestimação do efeito do tratamento. Além disto, o RR é de interpretação mais intuitiva para o clínico, sendo portanto a medida mais comumente usada em metanálises que seguem o modelo *Cochrane*. ^{207, 209, 211} Nesta revisão, considerou-se, portanto, o RR para as medidas dicotômicas, sendo a "resposta ao tratamento" tratada como "evento".

Tabela 14. Medidas de tamanho de efeito para variáveis dicotômicas

MEDIDA	FÓRMULA	EXPLICAÇÃO
Risco	a/(a+b)	Número
RR	[a/(a+b)] /[c/(c+d)]	Risco da intervenção dividido pelo risco do controle
Diferença absoluta de risco	[a/(a+b)] - [c/(c+d)]	Risco da intervenção menos o risco do controle
OR	(a/b)/(c/d)	Odds (chance) da intervenção dividido pela odds do grupo controle

a=participantes com um evento no grupo da intervenção; b=participantes sem o evento no grupo da intervenção, c=participantes com um evento no grupo controle; d=participantes sem o evento no grupo controle.

FONTE: Leucht et al²⁰⁹

4.6.3.2. Variáveis contínuas

Escores de escalas de avaliação de sintomas são, de maneira estrita, variáveis ordinais. No entanto, elas costumam ser tratadas como variáveis contínuas. Existem dois tipos de medidas de tamanho de efeito que podem ser usadas: a diferença de médias (DM), que podem ser ponderadas ou padronizadas (WMD – weighted mean difference e SMD – Standardized mean difference). Pelo método da WMD, a metanálise computa o peso ponderado das diferenças de médias. Este método é preferível quando todas as medidas são feitas na mesma escala, ou mantém-se as unidades originais. A SMD é usada quando são combinados resultados de diferentes escalas, podendo ser calculada por diferentes fórmulas, como o D de Cohen ou o G de Hedge. 207, 209, 211, 224-226

Nesta revisão, sempre que tenham sido realizadas metanálises combinando estudos cujos dados referem-se apenas a uma medida de

desfecho, o tamanho de efeito foi calculado pela diferença entre médias ponderada. Esta técnica também foi utilizada sempre que valores de mudanças médias de escalas de avaliação de sintomas tenham sido combinados com valores finais das mesmas escalas, de acordo com o recomendado na Seção 9.4.5.2. do *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*.²¹¹ Quando medidas diferentes foram combinadas, foi usada a diferença de médias padronizada.

4.6.4. Síntese dos dados

Os resultados dos estudos individuais, ao serem integrados, recebem pesos de acordo com a sua precisão, determinada pela extensão dos intervalos de confiança.²²⁴

Existem dois tipos de modelos estatísticos que podem ser usados: o *modelo de efeitos fixos* e o *modelo de efeitos aleatórios*. No modelo de efeitos fixos, a premissa é que as diferenças de resultados entre os estudos acontecem apenas ao acaso, uma vez que o efeito real do tratamento é o mesmo em cada estudo. O modelo de efeitos aleatórios, ao contrário, incorpora possíveis variabilidades entre os diferentes estudos.^{207, 209, 211, 224}

A diversidade metodológica certamente cria heterogeneidade decorrente dos vários vieses que afetam os diferentes estudos, mas o modelo de efeitos aleatórios apenas estimará adequadamente um efeito se os vieses estiverem simetricamente distribuídos. O modelo de efeitos aleatórios assume a premissa de que os efeitos estimados nos diferentes estudos não são idênticos, mas seguem alguma distribuição, e é difícil estabelecer a validade de qualquer

premissa acerca da distribuição. Esta é uma crítica comum ao modelo de efeitos aleatórios. Além disto, este modelo leva a intervalos de confiança mais largos e, portanto, a resultados menos significativos. O modelo de efeitos aleatórios também pode dar mais peso a estudos pequenos, que podem estar mais sujeitos a vieses, amplificando-os e, quando existe pouca informação – seja pelo pequeno número de estudos, ou porque os estudos são muito pequenos, o modelo proporciona uma estimativa pobre da distribuição dos efeitos da intervenção.^{207, 209, 211, 224}

Não existem diretrizes claras acerca de quando usar um modelo ou outro, mas a escolha nunca deve ser realizada com base em métodos estatísticos, uma vez que, como a diversidade clínica e metodológica sempre acontece em metanálises, a heterogeneidade estatística é inevitável. Assim, o teste estatístico é irrelevante na escolha da análise; a heterogeneidade sempre vai existir quer seja ou não medida ou quantificada por testes estatísticos.²¹¹

Nesta revisão, consideramos duas grandes possíveis fontes de heterogeneidade: a inclusão de estudos com pacientes intolerantes, conjuntamente com pacientes verdadeiramente não-responsivos ao tratamento com antipsicóticos, e a inclusão de resultados referentes a diferentes medidas de eficácia. Levando-se em consideração as desvantagens do método de efeitos aleatórios, descritas anteriormente, e, uma vez que foram realizadas análises de sensibilidade para abordar a mistura de populações, e foram realizadas metanálises de medidas de eficácia consideradas individualmente, além de combinadas, foi dada a preferência pelo uso do modelo de efeitos fixos, sempre que possível.

4.6.5. Métodos metanalíticos

Para o modelo de efeitos fixos, foi usado o método de Mantel-Haenszel, que apresenta melhores resultados quando os dados são esparsos, tanto em termos de poucos eventos, poucos estudos, ou populações pequenas, 211 como é o caso dos estudos considerados para esta revisão. Outros métodos disponíveis, como o método da variância inversa, ou o método de Peto, não foram utilizados, uma vez que a variância inversa confere resultados ruins quando os estudos são pequenos, e o método de Peto pode levar a resultados não acurados quando existem muitas diferenças nos efeitos dos tratamentos ou quando existe uma discrepância grande no número de sujeitos incluídos em cada braço de tratamento; 207, 211 antecipa-se que ambas as situações possam ser encontradas nesta revisão. Caso tenha sido utilizado o modelo de efeitos aleatórios, o método de DerSimonian e Laird, derivado do método das variâncias inversas, 211 foi utilizado. A estatística Z foi utilizada para a descrição da significância estatística (p) geral da intervenção experimental.

4.6.6. Análise de heterogeneidade

4.6.6.1. Inspeção visual dos gráficos

Quando o resultado da medida de efeito de um estudo foi considerado heterogêneo, por meio de uma simples inspeção visual, outra metanálise foi realizada, excluindo-se o mesmo.

4.6.6.2. Métodos estatísticos

Foram empregados os testes Q de Cochran-Mantel-Haenszel (X²) e a estatística l². O teste X² indica a "significância estatística" da hipótese da homogeneidade: um teste não-significativo indica que não há heterogeneidade. Porém o poder do teste é baixo quando existem poucos estudos incluídos nas metanálises, ^{225, 226} o que é o caso desta revisão. A estatística l² pode ou não resolver este problema, ²²⁷ mas representa um método de mais fácil interpretação e ainda proporciona a descrição da magnitude da heterogeneidade encontrada. ²²⁶ A Tabela 15 mostra o significado dos diferentes valores de l². Caso seja utilizado o modelo de efeitos aleatórios, a estimativa de variância entre-estudos será apresentada na forma da estatística Tau². Quando a estatística l² apresentou heterogeneidade considerável, foi realizada uma nova metanálise pelo método de efeitos aleatórios.

Tabela 15. Graus de heterogeneidade de acordo com l²

VALOR DE I ²	GRAU DE HETEROGENEIDADE		
0-40%	Não importante		
30-60%	Moderada		
50-90%	Significativa		
75-100	Considerável		

FONTE: Seção 9.5.2. do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions²¹¹

4.6.7. Avaliação do viés de publicação

O viés de publicação acontece quando a disseminação dos resultados da pesquisa é influenciada pela natureza e direção dos resultados. Uma maneira de analisar os vieses de publicação é a utilização de gráficos de funil (funnel plots). Os gráficos de funil são uma representação da precisão do resultado, obtida da estimativa do efeito da intervenção de estudos individuais em relação à alguma medida do seu tamanho (sua população ou o desvio padrão da medida de efeito, que incopora outros fatores que influenciam o poder de um estudo, além da população). A precisão do efeito aumenta com o tamanho do estudo. Desta forma, as estimativas de efeito de estudos pequenos se concentrarão na base do gráfico, afunilando-se à medida que aumenta sua população (pois estudos pequenos são mais comuns). Na ausência de vieses, a imagem deve ser semelhante a um funil invertido.²¹¹ A Figura 4 apresenta um gráfico de funil hipotético no qual são utilizados OR e respectivos desviospadrão para cada estudo. No entanto, os gráficos de funil são limitados para detectar pequenos efeitos, sejam eles decorrentes de estudos com populações muito pequenas ou poucos estudos incluídos na metanálise.²⁰⁷ Desta forma, nesta revisão foram construídos gráficos de funil em metanálises nas quais foram incluídos mais do que 10 estudos.

O fail safe N é outra maneira de avaliar o viés de publicação, ou seja, o número de estudos negativos adicionais que seria necessário para negar a significância estatística da metanálise. Porém, o fail safe N é altamente dependente do efeito presumido para estudos não publicados. Além disto, este método vai contra o princípio que norteia a realização de metanálises: de que o

tamanho de efeito e seu intervalo de confiança é o que importa, e não a significância estatística determinada por um valor arbitrário de *p*. Portanto, tal método não é recomendado pela Cochrane,²¹¹ e não foi utilizado nesta revisão.

Figura 4. Gráfico de funil hipotético

FONTE: Seção 10.4.1. do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions²¹¹

4.6.8. Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade excluindo-se estudos que incluíram uma população mista de pacientes com esquizofrenia refratária "verdadeira", definida por critérios estritos de falha a antipsicóticos usados previamente, com pacientes "intolerantes".

4.6.9. Análises de variáveis moderadoras

Nao foram realizadas análises de variáveis moderadoras, uma vez que as análises de sensibilidade as substituem.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Resultado da busca de artigos

A busca eletrônica de artigos resultou em 248 publicações potencialmente elegíveis. O número de artigos obtido, no PUBMED, no Cochrane Register of Controlled Clinical Trials (CCRCT) e nas bases de dados pesquisadas pelo BLiS (Biomed Literature Suite), obtido conforme descrito na seção 4.2 – Métodos de Identificação dos Estudos, são descritos na Tabela 16.

Tabela 16. Número de artigos obtidos pelas estratégias de busca

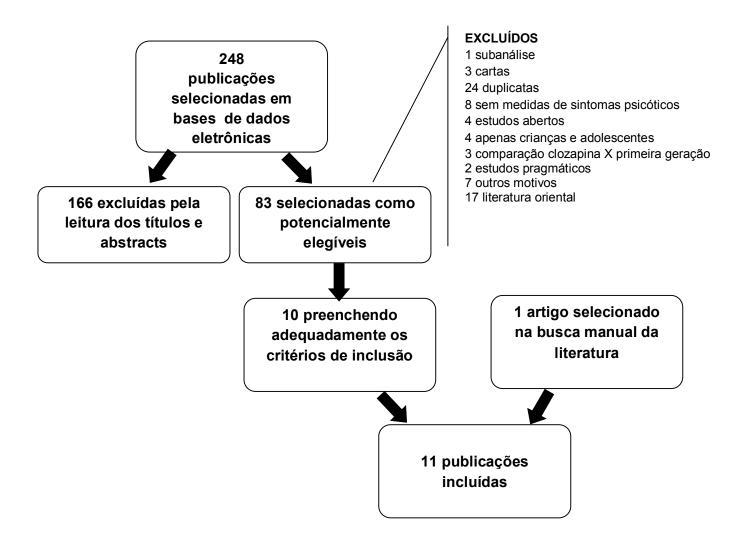
	BLIS	PUBMED	CCRCT	TOTAL
ARTIGOS OBTIDOS	164	64	95	323
ARTIGOS REPETIDOS		37	34	71
TOTAL	164	23	61	248

Das 248 publicações selecionadas por meio da leitura dos títulos e abstracts, foram selecionadas 83 como potencialmente elegíveis para revisão detalhada. Apenas estudos controlados, aleatorizados, duplo-cegos, comparando clozapina e outros antipsicóticos atípicos, com uma definição clara de refratariedade ao tratamento com antipsicóticos e medidas de desfecho

incluindo escalas de avaliação de sintomas positivos, conforme descrito na seção *4.1.* – *Critérios de Inclusão de estudos*, o que resultou na inclusão de apenas 10 estudos.^{22, 26, 142, 163, 164, 176, 228-231} Além disto, a busca a manual nas referências dos principais artigos e em capítulos de livros resultou na inclusão de mais um estudo.¹⁶⁵

O fluxograma da seleção de artigos, que resume todo o processo de busca de artigos, é apresentado na Figura 5.

Figura 5. Fluxograma de seleção de artigos



As razões para a exclusão dos demais estudos são detalhadas a seguir.

Estudos excluídos pois apresentavam dados em duplicata ou referiam-se a dados apresentados em outras publicações:

- 1 subanálise de um ECR (clozapina versus olanzapina) acerca da tolerabilidade das intervenções estudadas,²³² que repetiu dados de eficácia em sintomas psicóticos apresentados em outra publicação.²²⁹
- 3 cartas ou comentários referentes a outras publicações.²³³⁻²³⁵
- 24 duplicatas, parciais ou totais, de dados apresentados em outras publicações. A maior parte das duplicatas refere-se a posters apresentados em congressos com dados preliminares. A Tabela 17 apresenta o detalhamento das duplicatas.

Tabela 17. Estudos em duplicata identificados

ARTIGO ORIGINAL	COMPARAÇÃO	NÚMERO DE DUPLICATAS
Meltzer et al ²²	CLZ X OLZ (ECR)	2 ^{236, 237}
Sacchetti et al ²⁶	CLZ X ZIP (ECR)	3 ²³⁸⁻²⁴⁰
Wahlbeck et al ¹³¹	CLZ X RIS (estudo aberto)	1 241, 242
Konrad et al ¹³²	CLZ X RIS (estudo aberto)	3 243-245
Volavka et al ¹⁴²	CIZ X OLZ, RIS e HAL	2 246, 247
Bilder et al ¹⁵³	CLZ X OLZ, RIS e HAL (foco em cognição)	2 248, 249
Mc Gurk et al ¹⁵⁵	CLZ X RIS (foco em cognição)	1 ²⁵⁰
Meltzer et al ¹⁵⁹	CLZ X OLZ (foco em suicidalidade)	1 ²⁵¹
Bondolfi et al ¹⁷⁶	CLZ X RIS (ECR)	4 252-255
Tolefson et al ²³¹	CLZ X OLZ (ECR)	4 256-259

CLZ=clozapina, RIS=risperidona, OLZ=olanzapina, HAL=haloperidol, ECR=ensaio clínico randomizado

Estudos excluídos porque o método não preenchia os critérios de inclusão:

- 1 estudo retrospectivo, que comparou pacientes com esquizofrenia refratária que haviam recebido clozapina ou risperidona.¹²⁷
- 4 estudos abertos. 129-132
- 1 relato de caso.¹⁴³

- 8 estudos n\u00e3o apresentavam dados em medidas de sintomas psic\u00f3ticos.\u00e153, 155, 157-162
- 4 estudos avaliaram apenas crianças e adolescentes. 167-170
- 2 estudos pragmáticos. 173, 174
- 3 estudos compararam clozapina apenas com antipsicóticos típicos.^{9, 260, 261}
- 1 comparou clozapina a uma combinação de antipsicóticos típicos e um antagonista α2 adrenérgico (idaxozan).²⁶²
- 1 estudo de revisão holandês.²⁶³
- 1 estudo n\u00e3o incluiu pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo.²⁶⁴
- 1 estudo foi seqüencial e n\u00e3o comparativo avaliando a resposta com clozapina ap\u00f3s a falha de risperidona em pacientes com esquizofrenia refrat\u00e1ria.²⁶⁵
- 1 não incluiu pacientes com uma definição clara de esquizofrenia refratária (a população é de pacientes com esquizofrenia "crônica").²⁶⁶

Outras exclusões:

• 17 referências da literatura oriental²⁶⁷⁻²⁸³ *

^{*} Algumas revistas não estavam disponíveis para consulta através das bases de dados consultadas, e outras não apresentavam abstract em inglês, sendo que não foi possível obter sua tradução

5.2. Descrição dos estudos incluídos

Esta revisão incluiu 11 ECRs publicados entre 1998 e 2009. As características metodológicas dos estudos, bem como as características demográficas dos pacientes estudados, são descritas a seguir e sumarizadas nas Tabelas 18 e 19, respectivamente.

5.2.1. Duração

Oito a vinte e oito semanas.

5.2.2. Desenho

Todos ECRs constituíram-se em seguimento de grupos paralelos, com exceção de Conley *et al* (2003)²²⁹ que foi um estudo cruzado, no qual os pacientes foram alocados para receberem clozapina ou olanzapina durante 8 semanas, e depois trocavam de braço de tratamento. Todos os estudos apresentaram um período de *washout* que variou de 2 dias a 2 semanas.

5.2.3. Locais

Todos os estudos incluíram pacientes do Hemisfério Norte (EUA, Canadá, Alemanha, Bélgica, Dinamarca, Espanha, Finlândia, França, Itália, Irlanda, Hungria, Noruega, Portugal, Suécia, Suíça e Reino Unido), e dois estudos incluíram pacientes da África do Sul, ambos comparando clozapina

à olanzapina. Em um deles, foi relatado que 95/189 pacientes triados foram da África do Sul,²²⁸ enquanto outro estudo não relata a distribuição de pacientes por centros, mas informa que 14 centros participantes incluíram 180 pacientes.²³¹ Portanto, aproximadamente, menos de 10% dos pacientes avaliados nesta revisão são representativos de países em desenvolvimento.

5.2.4. Participantes

Os onze estudos incluídos representam 1153 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e 29 pacientes com diagnóstico de transtorno esquizoafetivo, totalizando 1182 pacientes. Foi considerado apenas o número de pacientes utilizado nas análises ITT, que, dependendo do estudo, foi o número de pacientes que foi randomizado, o número de pacientes que recebeu pelo menos uma droga do estudo, ou o número de pacientes com pelo menos uma medida disponível do desfecho em estudo após a medida inicial.

Apenas dois estudos incluíram pacientes com o diagnóstico de transtorno esquizoafetivo, um comparando clozapina a altas doses de olanzapina,²² e outro comparando clozapina à haloperidol, olanzapina e risperidona.¹⁴² Porém não foram realizadas análises separadas para esta subpopulação, que representou menos de 20% das amostras de ambos os estudos (N = 7/40 e 22/167, respectivamente).

Nove estudos foram realizados na década de 2000, e incluíram pacientes com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo com base nos critérios do DSM-IV. No entanto, 2 estudos conduzidos na década de

1990 incluíram pacientes com diagnóstico realizado com base nos critérios do DSM-III-R, ambos comparando clozapina *versus* risperidona. Apenas um estudo relatou o uso de uma entrevista estruturada para a realização dos diagnósticos. 165

Todos os estudos excluíram pacientes com comorbidades clínicas ou psiquiátricas e pacientes que já haviam usado clozapina previamente.

A maior parte dos estudos incluiu pacientes ambulatoriais e internados, não apresentando a proporção destes pacientes. No entanto, um estudo que comparou risperidona à clozapina¹⁷⁶ e dois estudos que compararam clozapina à olanzapina^{228, 229} definiram a inclusão apenas de pacientes internados. Um estudo que comparou clozapina à ziprasidona²⁶ somente incluiu pacientes internados, mas estes poderiam receber alta hospitalar ao longo do estudo.

Apenas os estudos que compararam clozapina à olanzapina apresentaram dados referentes à etnia dos pacientes, sendo que em três deles aproximadamente metade dos pacientes eram afro-descendentes e a outra metade de origem caucasiana. ^{22, 228, 229} Em um estudo, mais de 95% dos pacientes foram de origem caucasiana. ²³¹ Nenhum estudo incluiu dados acerca do estrato sócio-econômico, estado civil ou grau de escolaridade.

Aproximadamente dois terços dos pacientes incluídos foram do sexo masculino, de forma consistente em todos os estudos. A média de idade variou de 34 a 40,8 anos, sendo que a média de duração da doença foi de 12,5 a 19,5 anos, com uma notável exceção de um estudo que comparou clozapina à olanzapina cujos pacientes tiveram uma média de 7,1 anos de duração da doença. Durante o período de doença, os pacientes necessitaram em média

de seis a 11 hospitalizações por exacerbações agudas da esquizofrenia. A maior parte dos estudos não apresentou dados referentes ao tipo de esquizofrenia que os pacientes apresentavam, mas naqueles que apresentaram, a maioria (56-70%) tinha esquizofrenia paranóide. A maior parte dos estudos não apresentou dados referentes ao uso de medicações concomitantes, ainda que a maioria permitisse o uso concomitante de sedativohipnóticos.

5.2.5. Definição de refratariedade

Todos os estudos incluíram pacientes considerados refratários a antipsicóticos prévios, porém a definição de refratariedade variou, e, embora alguns tenham baseado seus critérios naqueles descritos por Kane *et al* em 1988,⁹ a maioria criou os próprios critérios operacionais. Alguns estudos confundiram os conceitos de esquizofrenia crônica e esquizofrenia refratária. A maioria não especificou que a não-resposta prévia deveria ser aplicável apenas a antipsicóticos típicos, mas sim a "diferentes classes".

A definição de refratariedade incluiu a combinação de um ou mais dos seguintes itens:

- falha na resposta terapêutica a um determinado número de antipsicóticos prévios
- descrição de dose adequada
- descrição de duração apropriada
- critérios de mau funcionamento social

- escores de escalas de avaliação psicopatológica
- critérios prospectivos

A tabela 20 apresenta a definição de refratariedade utilizada nos estudos.

Três estudos não diferenciaram a população de pacientes nãorespondedores por falta de eficácia dos pacientes intolerantes. Bondolfi *et al*(1998)¹⁷⁶ afirmaram ser impossível diferenciar claramente estes pacientes,
Naber *et al* (2005)¹⁶³ incluiram ambas as populações sem tecer comentários,
nem apresentar algum dado que indique a proporção de pacientes que de fato
não responderam e os intolerantes, e Sacchetti *et al* (2009)²⁶ informaram que
apenas 20,5% dos pacientes do grupo alocado para tratamento com
ziprasidona foram intolerantes, e 11% do grupo alocado para tratamento com
clozapina. Nenhum destes estudos apresentou dados em separado para a
população de pacientes intolerantes.

5.2.6. Intervenções

A clozapina foi considerada o "grupo controle" em todos os estudos. Foram realizadas uma comparação com ziprasidona, quatro com risperidona e sete com olanzapina, sendo que especificamente dois estudos abordaram clozapina em altas doses.

5.2.7. Doses das intervenções

Foi observada uma grande variabilidade nas doses médias finais da clozapina, risperidona e olanzapina, que variararam de 209 a 642 mg/dia, 5,9 a 11,6 mg/dia e 16,2 a 33,6 mg/dia, respectivamente. Destaca-se a observação de que mesmo naqueles estudos que não avaliaram especificamente altas doses de olanzapina, a dose média final foi relativamente alta. A Tabela 21 apresenta as doses médias finais da clozapina e dos outros antipsicóticos atípicos obtidas nos estudos.

5.2.8. Medidas de desfecho

A PANSS, BPRS, SAPS, SANS e CGI foram as escalas de avaliação de sintomas psicóticos encontradas nos estudos. No entanto, a definição de "eficácia" ou "melhora" variou. Alguns estudos definiram como a mudança média dos escores totais finais das escalas, com relação aos valores basais (uma medida, portanto, contínua). Outros definiram como critério de resposta a diminuição percentual em uma determinada escala de avaliação (uma medida, portanto, categórica, de "resposta" ou "não resposta"). A porcentagem de diminuição da escala de avaliação considerada variou de 20% a 60%. Outros apenas apresentaram a diferença entre as médias entre os grupos controle (clozapina) e experimental (antipsicóticos atípicos). Alguns estudos apresentaram os valores iniciais e finais das escalas de avaliação, e os valores finais de tais escalas foram considerados para a realização de metanálises. Além disto, outros apresentaram os dados de eficácia para a população ITT ou

apresentaram tais dados para a população que completou o estudo (análise de casos observados). Todos os estudos descreveram o número de perdas durante o acompanhamento, considerada uma medida de eficácia indireta. Desta forma, todos os estudos relataram os resultados de "eficácia" ou "melhora" por mais de uma forma de apresentação, dentre as descritas acima. A Tabela 22 apresenta todas as diferentes combinações de medidas de eficácia para sintomas psicóticos apresentadas, bem como comentários acerca dos dados extraídos de cada estudo.

Alguns estudos ainda realizaram sub-análises que não foram consideradas para esta revisão: Sacchetti $et~al^{26}$ realizaram uma análise de um subgrupo de pacientes que não tinham respondido a mais do que quatro antipsicóticos e uma análise com aqueles que apresentaram mais do que 80% de adesão ao tratamento. Azorin $et~al^{164}$ realizaram uma análise do grupo que completou 28 dias de estudo (cuja duração total era de 12 semanas) e Bondolfi $et~al^{235}$ realizaram uma análise dos pacientes que já tinham recebido medicações de depósito previamente.

Além das escalas que avaliaram sintomas psicóticos, foram encontradas medidas secundárias de sintomas depressivos e ansiosos, 164, 165 cognitivos 22 bem como medidas de qualidade de vida, 26, 163 funcionamento global, 22, 26 e de neuroimagem, 230 que não se constituem no objeto desta revisão. Os seus resultados são descritos, de maneira geral e resumida, na Tabela 5 da Seção 3.4 – Revisão da Literatura – Tratamento da Esquizofrenia Refratária.

5.2.9. Avaliação do risco de viés

A descrição da avaliação qualitativa dos estudos é mostrada abaixo e sua classificação (como risco "baixo", "alto" ou "moderado") é apresentada na Tabela 23.

5.2.9.1. Randomização

Todos os 11 estudos foram randomizados, porém apenas um forneceu detalhes sobre os procedimentos de randomização. Em Azorin *et al*,¹⁶⁴ a randomização foi feita em blocos de seis pacientes, e foi calculada por país, não por centro, como seria comum, uma vez que vários centros incluíram muito poucos pacientes. O efeito do país no resultado do tratamento foi feito investigando-se a taxa de resposta de acordo com Kane *et al*.⁹ Naqueles centros que incluíram mais de seis pacientes o mesmo critério foi realizado, bem como análises de sensibilidade, mas tais resultados não foram apresentados. Além disto, no estudo de Volavka *et al*¹⁴² que comparou clozapina à olanzapina, risperidona e olanzapina, o grupo que recebeu olanzapina foi incorporado ao protocolo depois que este já tinha começado, o que, teoricamente, pode aumentar o risco de viés.

5.2.9.2. Cegamento

Todos os estudos foram duplo-cegos. As informações acerca das questões que envolvem o cegamento que foram apresentadas estão descritas a seguir. Com exceção de Volavka *et al*, 142 todos os estudos foram

considerados como contendo informações insuficientes para determinar a qualidade do cegamento.

- (1) *Titulação* os investigadores tinham diferentes "níveis" de titulação a serem seguidos, com o mesmo número de comprimidos contendo quantidades diferentes de clozapina ou outros antipsicóticos atípicos; 142, 163, 228, 231 em um estudo, os pacotes com os medicamentos da fase de titulação foram separados daqueles da fase de manutenção. 22
- (2) Identidade dos comprimidos: Em dois estudos, a técnica de "double dummy"* para manter a consistência foi utilizada^{22, 235} e em um estudo foi descrito que todos os pacientes receberam comprimidos idênticos.¹⁴²
- (3) Avaliadores independentes: Em dois estudos, descreveu-se que as medidas de avaliação eram colhidas por avaliadores independentes, que desconheciam a que grupo o paciente pertencia.^{142, 165}
- (4) Quantidade de tomadas diária: Um estudo descreveu que todos os pacientes recebiam as doses duas vezes ao dia. 164
- (5) Envolvimento dos profissionais do centro de pesquisa: Um estudo descreveu que todas as pessoas do centro de pesquisa desconheciam os medicamentos que os pacientes estavam

.

^{*} Double dummy refere-se a uma técnica de cegamento usada quando as intervenções tem aparências diferentes: neste caso os pacientes recebem comprimidos diferentes, cada um contendo a droga experimental e placebo, ou a droga controle e placebo.

usando (tal cegamento era quebrado em casos de emergência).²³⁰

(6) Monitorização hematológica: Todos os estudos tiveram monitorização hematológica semanal para todos os pacientes.

5.2.9.3. Dados incompletos

Cinco estudos usaram a técnica LOCF para a imputação de dados faltantes para as análises ITT. ^{26, 163, 228, 231, 235} Um estudo analisou os dados apenas dos pacientes que completaram o estudo. ²³⁰ Para os outros, não foi possível determinar como foi o manejo dos dados incompletos.

5.2.9.4. Relato seletivo

Naber *et al*¹⁶³ e Moresco *et al*²³⁰ foram os estudos que apresentaram os dados de eficácia em sintomas psicóticos com menos clareza, o que pode ser explicado pelo fato de que ambos tinham outras medidas de desfecho primárias: bem-estar subjetivo ocupação de neuro-receptores, е respectivamente. Todos apresentaram todas as medidas de eficácia que se propuseram a medir, de acordo com suas metodologias. Idealmente, a medida do risco de viés de relato seletivo deveria ser realizada comparando-se o que foi proposto no protocolo e o que foi descrito no artigo, o que não foi possível realizar. Desta forma, considerando a subjetividade desta medida, e como ainda não existem métodos quantitativos desenvolvidos para mensuração

deste risco de viés, todos os outros estudos foram considerados como tendo risco de viés incerto.

5.2.9.5. Outros potenciais vieses

O financiamento por parte da indústria farmacêutica foi identificado como outro potencial importante viés. Apenas um estudo não recebeu apoio financeiro de indústrias farmacêuticas produtoras dos medicamentos, mas sim do NIMH dos EUA. 229 Cinco estudos foram independentes mas patrocinados pela Ely-Lilly, produtora do Zyprexa® (olanzapina), 22, 142, 163 pela Janssen-Cilag, produtora do Risperdal® (risperidona), 176 e pela Novartis, produtora do Leponex® (clozapina). 164 Cinco estudos tiveram entre seus autores investigadores afilhados às indústrias farmacêuticas produtoras dos medicamentos: Ely-Lilly 165, 228, 230, 231 e Pfizer, produtora do Geodon® (ziprasidona). 26

Tabela 18. Características metodológicas dos estudos incluídos

ESTUDO	ANO	DESENHO	COMPARADOR	SEMANAS	N ¹	LOCAL	DIAGNÓSTICO	INCLUIU EA?
Bondolfi et al 176	1998	Paralelo	Risperidona	8	86 ²	Suíça e França	DSM-III-R	Não
Breier et al ¹⁶⁵	1999	Paralelo	Risperidona	6	29 ²	EUA	DSM-III-R	Não
Tollefson et al ²³¹	2001	Paralelo	Olanzapina	18	176 ³	Europa ⁴ e Africa do Sul	DSM-IV	Não
Azorin et al ¹⁶⁴	2001	Paralelo	Risperidona	12	256 ³	França e Canadá	DSM-IV	Não
Volavka et al ¹⁴²	2002	Paralelo	Clozapina, Risperidona, Olanzapina e Haloperidol ⁵	14	157 ⁶	EUA	DSM-IV	Sim ⁷
Conley et al ^{229 8}	2003	Cruzado	Olanzapina	16	13 ²	EUA	DSM-IV	Não
Bitter et al ²²⁸	2004	Paralelo	Olanzapina	18	150 ⁹	Hungria e África do Sul	DSM-IV	Não
Moresco et al ²³⁰	2004	Paralelo	Olanzapina	8	23 ²	Itália	DSM-IV	Não
Naber et al ¹⁶³	2005	Paralelo	Olanzapina	28	108 ³	Alemanha	DSM-IV	Não
Meltzer et al ²²	2008	Paralelo	Olanzapina	24	40 ²	EUA	DSM-IV	Sim ¹⁰
Sacchetti et al ^{26 11}	2009	Paralelo	Ziprasidona	18	144 ³	Itália	DSM-IV	Não

N = tamanho da amostra, EA = transtorno esquizoafetivo, AP = antipsicótico

- 1. População que foi utilizada para as análises ITT
- 2. População que foi randomizada
- 3. População que apresentava pelo menos uma medida primária de desfecho disponível após a medida basal
- 4. Alemanha, Bélgica, Dinamarca, Espanha, Finlândia, França, Itália, , Irlanda, Noruega, Portugal, Suécia, Suíça, Reino Unido.
- 5. Comparações com haloperidol não consideradas.
- 6. População que recebeu pelo menos uma dose do tratamento
- 7. 85% esquizofrenia e 14% transtorno esquizoafetivo
- 8. Estudo cruzado somente os dados da primeira fase (8 semanas) foram considerados para as metanálises
- 9. Pacientes que estavam prontos para começar o estudo (já triados e não randomizados)
- 10. Menos de 20% esquizoafetivo
- 11. 20,5% dos pacientes do grupo ziprasidona foram intolerantes, e 11% do grupo clozapina, diferença não significativa.

Tabela 19. Características demográficas dos pacientes incluídos nos estudos

ESTUDO	GÊNERO ¹	PACIENTES INTERNADOS ²	IDADE ³	IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA⁴	SUBTIPO ⁵	HOSPITALIZAÇÕES PRÉVIAS ⁶	USO DE BZDs ⁷
Bondolfi et al 176	70,9	100 ^a	37,2 (12,7)	23,0 (6,9)	58,1	6,1 (5,8)	29,4 ^b
Breier et al 165	65,5	ND	34,9 (9,9)	22,4 (5,7)	ND	6,5 (6,6)	ND
Tollefson et al ²³¹	63,9	ND	38,6 (10,6)	22,8 (5,6)	56,1	ND	58,8
Azorin et al ¹⁶⁴	71,1	ND	38,6 (9,3)	24,4 (DP ND)	70	CLZ: 8° e COM: 7°	ND
Volavka et al ¹⁴²	84,7	100 ^a	40,8 (9,2)	21,3 (DP ND)	ND	10,5 (8,3)	ND
Conley et al ²²⁹	61,6	100 ^a	37,5, (9)	ND	ND	11,1 (8)	ND
Bitter et al ²²⁸	59,9	100 ^a	37,6 (DP ND)	ND	ND	ND	53,3
Moresco et al ²³⁰	69,6	ND	37,6, (9,4)	ND	ND	ND	ND
Naber et al ¹⁶³	61	ND₫	34 (10,6)	26,9 (7,8)	ND	ND	ND ^e
Meltzer et al ²²	67,5	ND	36,8 (10)	21 (8,8)	ND	6,3 (5,8)	ND
Sacchetti et al ²⁶	69,1	ND ^f	39,9 (10,9)	ND	ND	ND	58,9

DP = desvio padrão, ND = dados não disponíveis ou não calculáveis, ITT = intenção de tratar, CLZ = dozapina, COM = comparador, BZD = benzodiazepínicos Todos os dados referentes a população ITT, a não ser que especificado de outra maneira. Todos sem diferença estatística entre os grupos, a não ser que indicado de outra maneira.

Áreas hachuradas indicam que o artigo forneceu dados demográficos separadamente para os dois grupos de tratamento; dados combinados após tratamento estatístico (média e desvio padrão combinados).

- 1. Porcentagem de homens.
- 2. Porcentagens
- 3. Anos, média (±DP)
- 4. Anos, média (±DP)
- 5. Porcentagem de paranóides.
- 6. Número médio (±DP).
- 7. Uso concomitante de benzodiazepínicos durante o estudo
- a. Critério de inclusão
- b. Porcentagem em relação aos que completaram o estudo
- c. Mediana. Tendência a maior número de hospitalizações no grupo alocado para o tratamento com clozapina
- d. Pacientes internados e ambulatoriais foram incluídos mas a proporção não é apresentada
- e. 75% receberam algum tipo de medicação psicotrópica concomitante, mas o autor não especifica qual
- f. Pacientes tinham que começar o estudo internados e após 2 semanas poderiam receber alta. O estudo não apresenta os dados relativos ao número de pacientes tratados em nível hospitalar ou ambulatorial após as 2 primeiras semanas.

Tabela 20. Definições de refratariedade

ESTUDO	DEFINIÇÃO DE REFRATARIEDADE
	 falha ou intolerância a ≥ 2 APs de diferentes classes
Bondolfi et al 176	doses adequadas
	• ≥ 4 semanas cada
	sintomas residuais após 1 AP
	dose terapêutica
Breier et al ¹⁶⁵	pelo menos 6 semanas cada
Broior of an	• BPRS > 8 nos seguintes itens: desorganização conceitual, paranoia, comportamento alucinatório e conteúdo de pensamento
	incomum
	SANS ≥ 20, após 2 semanas de flufenazina 20-30mg/d REPRO 100
	• BPRS > 42
Bitter et al ²²⁸	• falha a pelo menos 1 AP
	 dose equivalente a 400-600 mg/d de clorpromazina 4-6 semanas
	4-6 semanas falha a > 2 APs orais de diferentes classes
Tollefson et al ²³¹	 fama a ≥ 2 APs orals de diferentes classes doses equivalentes a ≥ 500mg/d de clorpromazina (ou doses menores devido a eventos adversos intoleráveis)
Tollerson et al	 doses equivalentes a <u>></u> 500mg/d de clorpromazina (od doses menores devido a eventos adversos intoleraveis) BPRS >45 e PANSS>4 em pelo>2 itens da PANSS sintomas positivos
	falha a > 1 AP
	 dose equivalente a 20mg/d de haloperidol (ou doses menores devido a eventos adversos intoleráveis)
164	> 6 semanas cada
Azorin et al ¹⁶⁴	 episódio atual tratado continuamente por ≥ 6 m com resposta pobre
	 sem período de funcionamento bom por ≥ 24 m a despeito do uso de 2 APs de pelo menos 2 classes diferentes ou sem período
	de funcionamento bom por 5 anos a despeito do uso de \geq 3 APs.
	• falha a > 1 AP
	 doses equivalentes a ≥ 600mg/d de clorpromazina
Volavka et al ¹⁴²	• funcionamento ruim por > 2 anos (ausência de emprego ou conquistas acadêmicas ou relações interpessoais com alguém fora do
	círculo de origem esperadas para a idade)
	• PANSS ≥ 60
	 falha a ≥ 2 APs de diferentes classes
	 doses equivalents a ≥1000 mg/d de clorpromazina
	ausência de período de bom funcionamento nos últimos 5 anos
Conley et al ²²⁹	• BPRS > 45
	• CGI-S > 4
	• escore > 4 em ≥ 2 itens dos seguintes items da BPRS: desorganização conceitual, paranoia, comportamento alucinatório e
	conteúdo de pensamento incomum.

continuação

ESTUDO	DEFINIÇÃO DE REFRATARIEDADE
Moresco et al ²³⁰	 falha a ≥ 2 APs de diferentes classes doses equivalentes a ≥ 500mg/d de clorpromazina ≥ 6 semanas cada BPRS ≥ 27.
Naber et al ¹⁶³	falha ou intolerância a ≥ 1 AP nos últimos 3 meses.
Meltzer et al ²²	 Falha a ≥ 2 APs de diferentes classes doses apropriadas pelo menos 6 meses cada escore > 4 em ≥ 2 itens dos seguintes items da BPRS: desorganização conceitual, paranoia, comportamento alucinatório e conteúdo de pensamento incomum.
Sacchetti et al ²⁶	 falha ou intolerância a ≥ 3 APs ≥ 6 semanas cada, nas doses propostas pelos fabricantes nos últimos 5 anos CGI-S ≥ 4 PANSS ≥ 80.

AP = antipsicótico, BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale, PANSS = Positive and negative Symtpoms Scale, CGI-S = Clinical Global Impression - Severity

Tabela 21. Doses dos antipsicóticos¹

ESTUDO	CLOZAPINA	RISPERIDONA	OLANZAPINA	ZIPRASIDONA
Bondolfi et al 176	291,2 (150-400) ²	6,4 (3-10) ²		
Breier et al ¹⁶⁵	403,6 (79,6)	5,9 (1,6)		
Tollefson et al ²³¹	303,6 (108,7)		20,5 (2,8)	
Azorin et al ¹⁶⁴	642 (212) ³	9(4) ³		
Volavka et al ¹⁴²	526,6 (140,3)	11,6 (3,2)	30,4 (6,6)	
Conley et al ²²⁹	450 ⁴		50 ⁴	
Bitter et al ²²⁸	216,2 (107,9)		17,2 (4,8)	
Moresco et al ²³⁰	325,4 (9,7) ³		18,3 (0,5) ³	
Naber et al ¹⁶³	209 (91)		16,2 (4,8)	
Meltzer et al ²²	564 (243)		33,6 (11,2)	
Sacchetti et al ²⁶	346 (61)			130 (24)

^{1.} Média (desvio-padrão), população ITT, a não ser quando indicado contrário.

^{2.} Média (faixa)

^{3.} Dados dos pacientes que completaram o estudo

^{4.} Dose fixa

Tabela 22. Medidas de desfecho (avaliação de sintomas psicóticos) encontradas nos estudos

	Azorin et al ¹⁶⁴ Risperidona	Breier et al ²⁶⁰ Risperidona	Bondolfi et al ¹⁷⁶ Risperidona	Bitter et al ²²⁸ Olanzapina	Conley et al ²²⁹ Olanzapina	Meltzer et al ²² Olanzapina	Moresco et al ²³⁰ Olanzapina	Naber et al ¹⁶³ Olanzapina	Tollefson et al ²³¹ Olanzapina	Sacchetti et al ²⁶ Ziprasidona	Volavka et al ¹⁴² Risperidona Olanzapina
Mudança média na PANSS (ITT)	X		X	X		X^1	X ²	X	X	X^3	X^2
Mudança média na PANSS sintomas positivos (ITT)	Х			X		X ¹	X		X	X	X^2
Mudança média na PANSS sintomas negativos (ITT)	Х			Χ		X ¹	Χ		Χ	X	X^2
Mudança média na PANSS psicopatologia geral (ITT)	Х					X ¹				X	X ²
Mudança média na PANSS cognição (ITT)						X^1					
Mudança média na PANSS (OC)						X^1	Х			Х	
Mudança média na PANSS sintomas positivos (OC)						X^1	Х			Х	
Mudança média na PANSS sintomas negativos (OC)						X ¹	Х			Х	
Mudança média na PANSS psicopatologia geral (OC)						X ¹				Х	
Mudança média na PANSS cognição (OC)						X ¹					
Mudança média na BPRS (ITT)		X ²					X^2				
Mudança média na BPRS sintomas positivos (ITT)		Х									

continuação

	Azorin et al ¹⁶⁴ Risperidona	Breier et al ²⁶⁰ Risperidona	Bondolfi et al ¹⁷⁶ Risperidona	Bitter et al ²²⁸ Olanzapina	Conley et al ²²⁹ Olanzapina	Meltzer et al ²² Olanzapina	Moresco et al ²³⁰ Olanzapina	Naber et al ¹⁶³ Olanzapina	Tollefson et al ²³¹ Olanzapina	Sacchetti et al ²⁶ Ziprasidona	Volavka et al ¹⁴² Risperidona Olanzapina
Mudança média na BPRS retraimento (ITT)		Х									
Mudança média na BPRS ansiedade⁄depressão (ITT)		Х									
Mudança média na BPRS (OC)							Х				
Mudança média na CGI-S (ITT)	Х		X ⁴	Х		X ¹		X ⁵	Х	Х	
Mudança média na CGI-l (ITT)						Х				Х	
Mudança média na CGI-S (OC)										Х	
Mudança média na CGI-l (OC)										Х	
Respondedores (qualquer critério primário ⁶) (ITT)	Х	Х	Х	Х					Х	Х	
Respondedores (diminuição 20% PANSS) (ITT)			Х	Х					Х	Х	
Respondedores (diminuição 30% PANSS) (ITT)				Х					Х	Х	
Respondedores (diminuição 40% PANSS) (ITT)				Х					Х	Х	
Respondedores (diminuição 50% PANSS) (ITT)				Х					Х		
Respondedores (diminuição 60% PANSS) (ITT)				Х							

continuação

	Azorin et al ¹⁶⁴ Risperidona	Breier et al ²⁶⁰ Risperidona	Bondolfi et al ¹⁷⁶ Risperidona	Bitter et al ²²⁸ Olanzapina	Conley et al ²²⁹ Olanzapina	Meltzer et al ²² Olanzapina	Moresco et al ²³⁰ Olanzapina	Naber et al ¹⁶³ Olanzapina	Tollefson et al ²³¹ Olanzapina	Sacchetti et al ²⁶ Ziprasidona	Volavka et al ¹⁴² Risperidona Olanzapina
Respondedores (outro critério ⁷) (ITT)	Х										
Respondedores (qualquer critério primário ⁸) (OC)						X				Х	
Respondedores (diminuição 20% PANSS) (OC)						X				Х	
Respondedores (diminuição 30% PANSS) (OC)										Х	
Respondedores (diminuição 40% PANSS) (OC)										Х	
Endpoint PANSS						X ⁹	Х	Х			Х
Endpoint PANSS sintomas positivos						X ⁹	Х				Х
Endpoint PANSS sintomas negativos						X ⁹	Х				Х
Endpoint PANSS psicopatologia geral						Х					Х
Endpoint PANSS cognição						Х					
Enpoint BPRS		Х					Х	Х			
Endpoint CGI			X ⁴			Х		Х			
SANS (ITT)		Х				Х					

	Azorin et al ¹⁶⁴ Risperidona	Breier et al ²⁶⁰ Risperidona	Bondolfi et al ¹⁷⁶ Olanzapina	Bitter et al ²²⁸ Olanzapina	Conley et al ²²⁹ Olanzapina	Meltzer et al ²² Olanzapina	Moresco et al ²³⁰ Olanzapina	Naber et al ¹⁶³ Olanzapina	Tollefson et al ²³¹ Olanzapina	Sacchetti et al ²⁶ Ziprasidona	Volavka et al ¹⁴² Risperidona Olanzapina
SAPS (ITT)						Х					
Diferença entre médias (das diferentes escalas)						Х					Х
Dropouts	Х		Х	Х	X ¹⁰	Χ	Χ	Х	Х	Х	X ¹¹

conclusão

- 1. Não foi possível estabelecer se os dados referem-se à população ITT ou OC. Dados não incluídos na metanálise.
- 2. Somente apresentados dados iniciais e finais e respectivos desvios-padrão das escalas de avaliação. Dados não puderam ser transformados pois os coeficientes de correlação calculados (ambos para Naber et al¹⁶³, o único artigo do grupo que apresentava tanto os dados da mudança média quanto os dados de valores finais) não permitiram o cálculo do desvio padrão da mudança média. Optou-se por não usar os dados de endpoints para minimizar a heterogeneidade.
- 3. Os artigo apresentava dados conflitantes no *abstract* e no texto, foi relatado um valor para mudança média do grupo clozapina diferente do que foi apresentado na tabela descritiva dos resultados. O valor relatado no texto e no abstract foi mantido, uma vez que o valor apresentado na tabela tornava a conclusão dos autores impossível.
- 4. Desvio-padrão não é mostrado. Dados não incluídos na metanálise.
- 5. Impossível saber o tamanho da amostra que foi usado para esta análise. Dados não incluídos na metanálise.
- 6. Diminuição de 20% da PANSS, Diminuição de 20% da BPRS, Critério de Kane
- 7. % de pacientes que não preenchiam criterio de gravidade no inicio do estudo (BPRS > 45)
- 8. Diminuição de 20% da PANSS
- 9. Dados transformados para serem incluídos nas metanálises (erro padrão transformado em desvio padrão)
- 10. Como um dos grupos de tratamento apresenta zero eventos, só pode ser considerado em metanálises que utilizem o método de Mantel-Haenszel.²¹¹ Demais dados do estudo não utilizados pois não foi possível a obtenção apenas dos dados da primeira fase do estudo, que foi cruzado.

11. Dropouts apresentados apenas para toda população do estudo. Dados não incluídos na metanálise.

PANSS = Positive and Negative Symptoms Scale, BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale, CGI-S = Clinical Global Improvement - Severity, CGI-I = Clinical Global Improvement - Improvement SAPS = Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms, ITT = análise por intenção de tratar, OC = análise de casos observados.

Células hachuradas indicam as medidas de desfecho e estudos para os quais foi possível a realização de metanálises.

Tabela 23. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

	Geração do sequenciamento adequado?	Fechamento da randomização?	Cegamento?	Abordagem dos dados de desfecho incompletos?	Livre do viés de relato seletivo?	Livre de outros vieses?
Bondolfi et al ¹⁷⁶	?	?	?	+	?	?
Breier et al ¹⁶⁵	?	?	?	?	?	
Tollefson et al ²³¹	?	?	?	+	?	
Azorin et al ¹⁶⁴		?	?	?	?	?
Volavka et al ¹⁴²	?		+	?	?	?
Conley et al ²²⁹	?	?	?	?	?	+
Bitter et al ²²⁸	?	?	?	+	?	
Moresco et al ²³⁰	?	?	?	+		
Naber et al ¹⁶³	?	?	?	+		?
Meltzer et al ²²	?	?	?	?	?	?
Sacchetti et al ²⁶	<mark>?</mark>	?	?	 	?	

5.3. Resultados das intervenções

5.3.1. Análises realizadas

Foram realizadas 14 metanálises de medidas de eficácia específicas, e 13 metanálises combinando diferentes medidas de eficácia, considerando apenas aquelas que apresentavam a combinação de dados de mais de três estudos. Além disto, foi possível comparar a clozapina à olanzapina isoladamente em cinco metanálises e a clozapina à risperidona isoladamente em uma metanálise. Foram realizadas oito análises de sensibilidade, excluindo estudos que haviam incluído pacientes intolerantes junto com a população de verdadeiramente refratários ao tratamento. Em duas metanálises, estudos

foram considerados muito heterogêneos pela inspeção visual e foram excluídos de novas reanálises. Quatro metanálises apresentaram $l^2 > 75\%$, portanto foram considerados como tendo heterogeneidade significativa. Nestes casos, uma nova metanálise foi realizada, usando o modelo de efeitos aleatórios.

A tabela 24 resume as metanálises, análises de sensibilidade e heterogeneidade que foram realizadas.

5.3.2. Dados utilizados

As Tabelas 25 a 38 apresentam os dados extraídos nos estudos que foram utilizados para a realização das metanálises.

Tabela 24. Metanálises, análises de sensibilidade e análises de heterogeneidade realizadas

MEDIDA DE DESFECHO	ANALISES DE SENSIBILIDADE ¹	ANALISES DE HETEROGENEIDADE	COMPARAÇÕES ESPECÍFICAS
Mudança média na PANSS (ITT)	X		Olanzapina ⁶
Mudança média na PANSS sintomas positivos (ITT)	X		
Mudança média na PANSS sintomas negativos (ITT)	X	X ²	
Mudança média na BPRS (ITT) ⁶		X ³	
Mudança média na CGI-S (ITT)	X	X ³	
Resposta ao tratamento por qualquer critério primário (ITT)	X	X ⁴	Risperidona ⁶
Resposta ao tratamento – diminuição 20% PANSS (ITT)	X		
Resposta ao tratamento – diminuição 30% PANSS (ITT) ⁶			
Resposta ao tratamento – diminuição 40% PANSS (ITT) ⁶			
Endpoint PANSS	X		Olanzapina ⁶
Enpoint PANSS sintomas positivos			Olanzapina ⁷
Endpoint PANSS sintomas negativos			Olanzapina
Endpoint BPRS ⁶			
Número de dropouts	Х	X ⁵	Olanzapina

- 1. Exclusão de estudos que incluíram pacientes intolerantes.
- 2. Foi realizada metanálise usando o modelo de efeitos aleatórios tanto para a população geral de estudos quanto para o sub-grupo sem pacientes intolerantes, pois em ambas I²>75
- 3. Foram realizadas metanálises usando o modelo de efeitos aleatórios, pois l²>75
- 4. Foi excluído Breier et al, 165 por apresentar heterogeneidade na inspeção visual
- 5. Foram excluídos Conley et al²²⁹ e Moresco et al,²³⁰por apresentarem heterogeneidade na inspeção visual
- 6. Não foram realizadas análises de sensibilidade excluindo-se pacientes intolerantes porque a metanálise resultante incluiria menos do que 3 estudos.
- 7. Também foi realizada metanálise por efeitos aleatórios pois l²=82%

Tabela 25. Mudança média na PANSS (I7	Tabela 25.	Mudanca	média na	PANSS	(ITT)
---------------------------------------	------------	---------	----------	--------------	-------

		Experim	ental		Clozapina				
		Mudança média	DP	N	Mudança média	DP	N		
Bitter	OLZ	-37,7	23,1	70	-37,9	23,4	70		
Naber ¹	OLZ	-32,6	29,6	52	-30,2	29,6	56		
Tollefson	OLZ	-25,6	25,5	89	-22,1	23,1	87		
Bondolfi 1	RIS	-27,4	23,6	43	-23,2	21,5	43		
Azorin	RIS	-29,9	23,9	130	-37,5	22,5	126		
Sacchetti ¹	ZIP	-25,0	22,0	71	-24,5	22,5	73		

OLZ=Olanzapina, RIS=Risperidona, ZIP=ziprasidona, DP=desvio padrão, ITT=análise por intenção de tratar, N=amostra

Tabela 26. Mudança média na PANSS sintomas positivos (ITT)

		Experime	Experimental			Clozapina			
		Mudança media DP N		Mudança media	DP	N			
Bitter	OLZ	-11,7	7,3	70	-11,8	7,9	70		
Tollefson	OLZ	-6,8	7,6	89	-6,4	7,2	87		
Azorin	RIS	-8,3	7,4	130	-10,4	6,6	126		
Sacchetti ¹	ZIP	-6	7,8	71	-7	7,2	73		

OLZ=Olanzapina, RIS=Risperidona, ZIP=ziprasidona, DP=desvio padrão, ITT=análise por intenção de tratar, N=amostra

Tabela 27. Mudança média na PANSS sintomas negativos (ITT)

		Experime	Experimental			Clozapina			
		Mudança media	Mudança media DP N Mudan			DP	N		
Bitter	OLZ	-7,6	6	70	-7,7	6,1	70		
Tollefson	OLZ	-7,1	7,4	89	-5,6	6,9	87		
Azorin	RIS	-7,1	7,2	130	-8,8	6,8	126		
Sacchetti ¹	ZIP	-7,6	6,7	71	-6,1	6,5	73		

OLZ=Olanzapina, RIS=Risperidona, ZIP=ziprasidona, DP=desvio padrão, ITT=análise por intenção de tratar, N=amostra

^{1.} Estudos excluídos em análise de sensibilidade por terem incluído pacientes intolerantes.

^{1.} Estudos excluídos em análise de sensibilidade por terem incluído pacientes intolerantes.

Estudos excluídos em análise de sensibilidade por terem incluído pacientes intolerantes.

Tabela 28. Mudança média na BPRS (ITT)

		Experime	Experimental			Clozapina			
		Mudança média DP N		N	Mudança média	DP	N		
Naber	OLZ	-20,3	18,2	52	-17,5	18,1	56		
Tollefson	OLZ	-15,2	15,3	89	-14,0	13,3	87		
Azorin	RIS	-17,7	13,6	130	-23,2	13,2	126		

OLZ=Olanzapina, RIS=Risperidona, DP=desvio padrão, ITT=análise por intenção de tratar, N=amostra

Tabela 29. Mudança média na CGI-S (ITT)

		Experimental			Clozapina		
		Mudança média	DP	N	Mudança média	DP	N
Bitter	OLZ	-1,4	1,2	69	-1,5	1,2	70
Tollefson	OLZ	-1,1	1,2	89	-0,9	1,1	87
Azorin	RIS	-1,4	1,3	130	-1,8	1,1	126
Sacchettil1	ZIP	-0,6	0,9	71	0,6	0,9	73

OLZ=Olanzapina, RIS=Risperidona, ZIP=ziprasidona, DP=desvio padrão, ITT=análise por intenção de tratar, N=amostra

Tabela 30. Resposta ao tratamento por qualquer critério primário (ITT)

		Experime	ntal	Clozapi	na
		Resposta	N	Resposta	N
Bitter	OLZ	44	76	45	74
Tollefson	OLZ	34	89	30	87
Breier	RIS	3	15	5	14
Bondolfi 1	RIS	29	43	28	43
Azorin	RIS	61	126	56	130
Sacchetti 1	ZIP	48	71	40	73

OLZ=Olanzapina, RIS=Risperidona, ZIP=ziprasidona, ITT= análise por intenção de tratar, N=amostra

Estudos excluídos em análise de sensibilidade por terem incluído pacientes intolerantes.

^{1.} Estudos excluídos em análise de sensibilidade por terem incluído pacientes intolerantes.

Tabela 31. Resposta ao tratamento – diminuição 20% PANSS (ITT)

		Experimer	Experimental		<u></u>
		Resposta	N	Resposta	N
Bitter	OLZ	52	76	56	74
Tollefson	OLZ	53	89	47	87
Bondolfi	RIS	29	43	28	43
Sacchetti	ZIP	48	71	40	73

OLZ=Olanzapina, RIS=Risperidona, ZIP=ziprasidona, ITT=análise por intenção de tratar, N=amostra

Tabela 32. Resposta ao tratamento – diminuição 30% PANSS (ITT)

		Experimer	ntal	Clozapina	
		Resposta	N	Resposta	N
Tollefson	OLZ	41	89	28	87
Bitter	OLZ	44	76	45	74
Sacchetti	ZIP	25	71	22	73

OLZ=Olanzapina, ZIP=ziprasidona, ITT=análise por intenção de tratar, N=amostra

Tabela 33. Resposta ao tratamento – diminuição 40% PANSS (ITT)

		Experimen	tal	Clozapina	3
		Resposta	N	Resposta	N
Bitter	OLZ	35	76	33	74
Tollefson	OLZ	24	89	14	87
Sacchetti	ZIP	11	71	12	73

OLZ=Olanzapina, ZIP=ziprasidona, ITT=análise por intenção de tratar, N=amostra

Tabela 34. Endpoint BPRS¹

		Experir	Experimental			Clozapina		
		Endpoint	DP	N	Endpoint	DP	N	
Moresco	OLZ	44,3	6,5	9	48,7	5,4	6	
Naber	OLZ	20,6	14,8	52	23,2	17,6	56	
Breier	RIS	35,8	9,9	15	32	6,4	14	

OLZ=Olanzapina, RIS=Risperidona, DP=desvio padrão, ITT=análise por intenção de tratar, N=amostra

Nenhum dado foi considerado desviado

Tabela 35. Endpoint PANSS¹

		Experir	Experimental			Clozapina		
		Endpoint	DP	N	Endpoint	DP	N	
Naber ²	OLZ	68,7	25,4	56	70,1	28	52	
Volavka	OLZ	81,9	21,8	39	90,9	15,8	40	
Moresco	OLZ	65	20,9	9	55,8	18,9	6	
Meltzer ³	OLZ	71,7	12,8	19	72,1	10,4	21	
Volavka	RIS	86,4	20,1	41	90,9	15,8	40	

OLZ=Olanzapina, RIS=Risperidona, DP=desvio padrão, ITT=análise por intenção de tratar, N=amostra

- 1. Nenhum dado foi considerado desviado
- 2. Estudos excluídos em análise de sensibilidade por terem incluído pacientes intolerantes.
- 3. Desvios-padrão obtidos através do erro padrão

Tabela 36. Endpoint PANSS – sintomas positivos¹

		Experin	Experimental Clozapina				
		Endpoint	DP	N	Endpoint	DP	N
Volavka	OLZ	20,1	6,3	39	23,4	7,1	40
Moresco	OLZ	11,2	1,8	9	9,5	6,3	6
Meltzer ²	OLZ	17,8	3,9	19	15,1	5	21
Volavka	RIS	22,9	6,4	41	23,4	7,1	40

OLZ=Olanzapina, RIS=Risperidona, DP=desvio padrão, ITT=análise por intenção de tratar, N=amostra

- 1. Nenhum dado foi considerado desviado
- 2. Desvios-padrão obtidos através do erro padrão

Tabela 37. Endpoint PANSS – sintomas negativos¹

		Experin	Experimental Clozap			pina	
		Endpoint	DP	N	Endpoint	DP	Ν
Volavka	OLZ	20,1	6,3	39	23,5	4,9	40
Moresco	OLZ	17,3	3,4	9	18,9	5,6	6
Meltzer ²	OLZ	19,1	4,4	19	20,9	5,4	21
Volavka	RIS	22,9	6,4	41	23,5	4,9	40

OLZ=Olanzapina, RIS=Risperidona, DP=desvio padrão, ITT=análise por intenção de tratar, N=amostra

- 1. Nenhum dado foi considerado desviado
- 2. Desvios-padrão obtidos através do erro padrão

		Experime	ntal	Clozapin	ia
		Dropouts	N	Dropouts	N
Bitter	OLZ	30	76	33	74
Conley	OLZ	3	8	0	5
Meltzer	OLZ	5	19	11	21
Moresco	OLZ	2	11	6	12
Naber 1	OLZ	36	57	35	57
Tollefson	OLZ	36	90	37	90
Azorin	RIS	34	135	38	138
Bondolfi 1	RIS	9	43	9	43

Tabela 38. Número de dropouts

Sacchetti¹

28

5.3.3. Descrição dos resultados

ZIP

As metanálises são apresentadas na Tabela 39-40 e nas Figuras 6-26.

5.3.3.1. Clozapina versus antipsicóticos típicos considerados enquanto grupo

73

29

74

Não foi possível estabelecer diferenças de tamanhos de efeito entre a clozapina e outros antipsicóticos atípicos, considerados como um grupo, para as medidas gerais de sintomas psicóticos, que incluem a mudança média dos escores da BPRS (DM=2,26, IC $_{95\%}$ = -0,17-4,61, Figura 6) e da PANSS (DM=0,91, IC $_{95\%}$ == -2,17-4,00, Figura 7), os valores finais da PANSS (DM= -3,24, IC $_{95\%}$ == -7,28-0,79, Figura 8) e da BPRS (RR= -1,03, IC $_{95\%}$ -4,53, 2,47, Figura 9) e a porcentagem de pacientes respondedores de acordo com a diminuição de 20% (RR=1,06, IC $_{95\%}$ = 0,93-1,20, Figura 10), 30% RR=1,14, IC $_{95\%}$ =0,93-1,40, Figura 11) e 40% (RR=1,17, IC $_{95\%}$ =0,88-1,55, Figura 12) dos escores da PANSS. Também não foi possível estabelecer diferenças entre

OLZ=Olanzapina, RIS=Risperidona, DP=desvio padrão, ITT=análise por intenção de tratar, N=amostra

^{1.} Estudos excluídos em análise de sensibilidade por terem incluído pacientes intolerantes.

as duas intervenções em relação à porcentagem de pacientes que é considerado respondedor de acordo com qualquer critério pré-definido (RR=1,08, IC_{95%=}=0,95-1,23, Figura 13). Tais resultados não foram diferentes quando os estudos que incluíram pacientes considerados intolerantes foram excluídos. Na maioria das medidas a clozapina apresentou tendência de superioridade, com exceção da metanálise que avaliou os valores finais da PANSS (Figura 8) e da BPRS (Figura 9).

Na metanálise que avaliou a resposta ao tratamento por qualquer critério pré-estabelecido, um estudo apresentou intervalos de confiança bastante amplos, 165 sendo portanto considerado heterogêneo em relação aos demais (Figura 13). Sua exclusão, no entanto, não alterou os resultados de maneira significativa. Na metanálise que avaliou a mudança média dos escores da BPRS (Figura 6), o l² foi igual a 75%, demonstrando considerável heterogeneidade estatística, não explicada por fatores aparentes. Foi então realizada uma metanálise com o modelo de efeitos aleatórios, que tampouco teve influência significativa nos resultados.

Foi possível realizar metanálises avaliando especificamente os sintomas positivos e negativos, por meio das subescalas de sintomas positivos e negativos da PANSS, respectivamente. Não foi possível estabelecer diferenças entre a clozapina e outros antipsicóticos atípicos, considerados como um grupo, em relação aos sintomas positivos por meio da mudança média dos escores da PANSS subescala positiva (DM=0,93, IC_{95%}=-0,15-2,01, Figura 14) ou por meio dos valores finais da PANSS nesta subescala (DM= -0,04, IC_{95%}= -1,64-1,56, Figura 15). Em relação ao sintomas negativos, não foi possível estabelecer diferenças levando-se em consideração as mudanças médias dos

valores da subescala negativa da PANSS (DM= -0,05, IC_{95%}= -1,04-0,93, Figura 16). No entanto, quando consideram-se apenas os valores finais das escalas, o tamanho de efeito favorece os outros antipsicóticos atípicos (DM= -1,96, IC_{95%}= -3,44-[-0,48], Figura 17). Estes resultados não foram alterados de maneira significativa quando os estudos que incluíram pacientes intolerantes foram excluídos. As metanálises que avaliaram sintomas negativos por meio da mudança média dos escores da subescala negativa da PANSS apresentaram grau considerável de heterogeneidade (I²=98% na metanálise que incluiu todos os estudos e 99% na metanálise que excluiu os estudos com pacientes intolerantes). Porém o resultado não foi alterado com a utilização do método de efeitos aleatórios, embora os intervalos de confiança tenham se alargado.

A avaliação global do paciente, medida pela mudança média da CGI-S, foi a única medida onde foi possível estabelecer uma pequena superioridade para os antipsicóticos atípicos, enquanto grupo, em comparação com a clozapina (RR= -0,27, IC_{95%}= -0,44-[-0,11]), Figura 18). No entanto, tal superioridade não foi verificada na análise de sensibilidade que excluiu os estudos com pacientes intolerantes (nesta metanálise, apenas um estudo que comparou clozapina e ziprasidona, que havia apresentado uma melhora na CGI significativamente melhor para a ziprasidona).²⁶ Esta metanálise também apresentou uma heterogeneidade alta (I²=95%), mas os resultados não foram alterados de maneira significativa quando se utilizou o método de efeitos aleatórios.

Por fim, considerados como um grupo, os antipsicóticos atípicos apresentaram taxas de *dropouts* semelhantes à da clozapina (RR=0,93, IC_{95%}=0,79-1,08, Figura 19). Os resultados não apresentaram diferenças

significativas com a exclusão de estudos com pacientes intolerantes nem com a exclusão de estudos considerados heterogêneos à inspeção.^{229, 230}

5.3.3.2. Clozapina versus risperidona

A única medida de desfecho na qual foi possível combinar pelo menos três estudos comparando clozapina e risperidona foi a porcentagem de pacientes considerado respondedor ao tratamento por qualquer critério prédefinido. Nesta metanálise, não foi encontrada diferença entre clozapina e risperidona, porém a tendência é de superioridade da clozapina (RR=1,06, IC_{95%}=0,87-1,30, Figura 20).

5.3.3.3. Clozapina versus olanzapina

Não foi possível demonstrar diferenças entre clozapina e olanzapina nas 5 medidas de desfecho para as quais foi possível a realização de metanálises comparando ambas as drogas: taxa de *dropouts* (RR=0,91, IC_{95%}=0,76-1,10, Figura 21); mudança média da PANSS (DM= -1,89, IC_{95%}= -6,65-2,86, Figura 22); valores finais totais da PANSS (DM= -3,47, IC_{95%}= -8,30-1,37, Figura 23) e valores finais da subescala de sintomas negativos (DM= -0,40, IC95%= -2,14-1,35, Figura 24) e positivos da PANSS (DM=0,14, IC_{95%}= -1,74-2,02, Figura 25). Esta última análise apresentou heterogeneidade estatística (I²=77%), mas a utilização do modelo de efeitos aleatórios não alterou significativamente os resultados. Verificou-se que a tendência foi de superioridade para a olanzapina em todas as medidas.

5.3.3.4. Combinação de medidas de desfecho

Metanálises realizadas combinando-se os escores finais com as mudanças médias da PANSS total, PANSS sintomatologia positiva, PANSS sintomatologia negativa, BPRS e CGI-S, incluindo ou não estudos com pacientes intolerantes, também não demonstraram diferença de tamanhos de efeito. Combinando-se os resultados de mudança média da PANSS e da BPRS, e também os resultados dos valores finais da PANSS e da BPRS, também não são observadas diferenças (Tabela 40).

Por fim, combinando-se os valores de mudanças médias e valores finais de PANSS e BPRS, obtém-se uma diferença de médias de exatamente zero (DM=0,00, $IC_{95\%}$ = -0,12-0,11, Figura 26).

5.3.4. Vieses de publicação

Foram realizados gráficos de funil para 2 metanálises (com mais de 10 estudos, incluindo a quase totalidade dos estudos desta revisão): metanálise combinada da PANSS (mudança média e endpoint) e metanálise combinada de PANSS e BPRS. Os gráficos de funil estão representados nas Figuras 27 e 28. Não foram encontrados vieses de publicação significativos.

Tabela 39. Resumo das metanálises realizadas

MEDIDA DE DESFECHO	ESTUDOS	PARTICIPANTES	MÉTODO ESTATÍSTICO	l² (%) ou Tau²	TAMANHO DE EFEITO
Mudança média na PANSS	6	910	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	40	0,91 (-2,17, 4,00)
Mudança média na PANSS Análise de sensibilidade:exclusão de intolerantes	3	572	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	67	2,54 (-1,32, 6,40)
Mudança média na PANSS sintomas positivos	4	716	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	17	0,93 (-0,15, 2,01)
Mudança média na PANSS sintomas positivos Análise de sensibilidade:exclusão de intolerantes	3	572	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	45	0,91 (-0,28, 2,10)
Mudança média na PANSS sintomas negativos	4	716	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	60	-0,05 (-1,04, 0,93)
Mudança média na PANSS sintomas negativos Análise de sensibilidade:exclusão de intolerantes	3	572	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	63	0,33 (-0,78, 1,44)
Mudança média na PANSS sintomas negativos Efeitos aleatórios	4	716	Diferença entre médias, VI, efeitos aleatórios, IC95%	1,56	-0,21 (-1,79, 1,37)
Mudança média na PANSS sintomas negativos Exclusão de intolerantes e efeitos aleatórios	3	572	Diferença entre médias, VI, efeitos aleatórios, IC95%	1,65	0,18 (-1,65, 2,02)
Mudança média na BPRS	4	716	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	76	2,26 (-0,17, 4,61)
Mudança média na BPRS Efeitos aleatórios	3	540	Diferença entre médias, VI, efeitos aleatórios, IC95%	16,97	0,97 (-4,45, 6,38)
Mudança média na CGI-S	4	715	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	75	-0,27 (-0,44, -0,11)

continuação

MEDIDA DE DESFECHO	ESTUDOS	PARTICIPANTES	MÉTODO ESTATÍSTICO	l² (%) ou Tau²	TAMANHO DE EFEITO
Mudança média na CGI-S Análise de sensibilidade:exclusão de intolerantes	3	571	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	75	0,08 (-0,11, 0,28)
Mudança média na CGI-S Efeitos aleatórios	4	715	Diferença entre médias, VI, efeitos aleatórios, IC95%	0,55	-0,23 (0,97, 0,52)
Resposta ao tratamento por qualquer critério	6	841	RR, MH, efeitos fixos, IC95%	0	1,08 (0,95, 1,23)
Resposta ao tratamento por qualquer critério Análise de sensibilidade:exclusão de intolerantes	4	611	RR, MH, efeitos fixos, IC95%	0	1,04 (0,88, 1,24)
Resposta ao tratamento por qualquer critério Exclusão de estudos heterogêneos	5	812	RR, MH, efeitos fixos, IC95%	0	1,09 (0,96, 1,25)
Resposta ao tratamento – diminuição 20% PANSS	4	556	RR, MH, efeitos fixos, IC95%	21	1,06 (0,93, 1,20)
Resposta ao tratamento – diminuição 20% PANSS Análise de sensibilidade:exclusão de intolerantes	3	412	RR, MH, efeitos fixos, IC95%	22	1,00 (0,87-1,16)
Resposta ao tratamento – diminuição 30% PANSS	3	370	RR, MH, efeitos fixos, IC95%	37	1,14 (0,93-1,40)
Resposta ao tratamento – diminuição 40% PANSS	3	470	RR, MH, efeitos fixos, IC95%	10	1,17 (0,88, 1,55)
Endpoint PANSS	4	308	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	1	-3,24 (-7,28, 0,79)
Enpoint PANSS Análise de sensibilidade:exclusão de intolerantes	3	200	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	13	-4,22 (-8,73, 0,29)
Endpoint PANSS sintomas positivos	4	215	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	67	-0,04 (-1,64, 1,56)
Endpoint PANSS sintomas negativos	4	215	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	0	-1,96 (-3,44, -0,48)
Endpoint BPRS	3	52	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	49	-1,03 (-4,53, 2,47)

MEDIDA DE DESFECHO	ESTUDOS	PARTICIPANTES	MÉTODO ESTATÍSTICO	I ² (%) ou Tau ²	TAMANHO DE EFEITO
Dropouts	9	1026	RR, MH, efeitos fixos, IC95%	0	0,93 (0,79, 1,08)
Dropouts Análise de sensibilidade:exclusão de intolerantes	6	679	RR, MH, efeitos fixos, IC95%	0	0,88 (0,72, 1,08)
Dropouts Exclusão de estudos heterogêneos	4	715	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	0	-0,23 (-0,97, 0,52)
Mudança média na PANSS (OLZ)	3	424	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	0	-1,89 (-6,65, 2,86)
Endpoint PANSS (OLZ)	3	227	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	20	-3,47 (-8,30, 1,37)
Endpoint PANSS sintomas positivos (OLZ)	3	134	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	82	0,14 (-1,74, 2,02)
Enpoint PANSS sintomas positivos (OLZ) Efeitos aleatórios	3	134	Diferença entre médias, VI, efeitos aleatórios, IC95%	12,10	0,17 (-4,26, 4,59)
Endpoint PANSS sintomas negativos (OLZ)	3	134	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	0	0,40 (-2,14, 1,35)
Dropouts (OLZ)	6	520	RR, MH, efeitos fixos, IC95%	13	0,91 (0,76, 1,10)
Resposta ao tratamento por qualquer critério (RIS)	3	371	RR, MH, efeitos fixos, IC95%	0	1,06 (0,87, 1,30)

conclusão

PANSS = Positive and Negative Symptoms Scale, BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale, CGI-S = Clinical Global Impression – Severity, OLZ = olanzapina, RIS = risperidona, VI = variâncias inversas, IC = interval de confiança, RR = risco relative, MZ = manzel-haenszel, I² e tau²= testes de heterogeneidade

Áreas hachuradas indicam tamanhos de efeito diferentes entre os grupos de tratamento

Tabela 40. Metanálises de medidas de desfecho combinadas

MEDIDA DE DESFECHO	ESTUDOS	PARTICIPANTES	MÉTODO ESTATÍSTICO	l² (%) ou Tau²	TAMANHO DE EFEITO
Mudança média+endpoint PANSS ¹	10	1125	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	40	-0,51 (-3,08, 2,07)
Mudança média+endpoint PANSS Análise de sensibilidade:exclusão de intolerantes	7	787	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	58	-0,02, (-2,99, 2,96)
Mudança média + endpoint PANSS sintomas positivos	8	931	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	48	0,63, (-0,27, 1,52)
Mudança média + endpoint PANSS sintomas positivos Análise de sensibilidade:exclusão de intolerantes	7	787	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	55	0,58, (-0,38, 1,53)
Mudança média + endpoint PANSS sintomas negativos	8	931	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	51	-0,64, (-1,46, 0,18)
Mudança média + endpoint PANSS sintomas negativos Análise de sensibilidade:exclusão de intolerantes	7	787	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	56	-0,49 (-1,38, 0,39)
Mudança média + endpoint BPRS	5	584	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	69	1,64 (-0,47, 3,75)
Mudança média + endpoint BPRS Análise de sensibilidade:exclusão de intolerantes	4	476	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	73	2,11 (-0,11, 4,32)
Mudança média + endpoint CGI-S	6	862	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	93	-0,15 (-0,30, -0,01)
Mudança média + endpoint CGI-S Efeitos aleatórios	6	862	Diferença entre médias, VI, efeitos aleatórios, IC95%	0,49	-0,06 (-0,64, 0,52)
Mudança média + endpoint CGI-S Análise de sensibilidade:exclusão de intolerantes	4	611	Diferença entre médias, VI, efeitos fixos, IC95%	58	0,12 (-0,07, 0,30)
Enpoint PANSS + BPRS	6	352	Diferença de efeitos padronizada, VI, efeitos fixos, IC95%	18	-0,13 (-0,34, 0,08)
Endpoint + mudança média PANSS + BPRS	11	1154	Diferença de médias padronizada, VI, efeitos fixos, IC95%	37	0,00 (-0,12, 0,11)

PANSS = Positive and Negative Symptoms Scale, BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale, CGI-S = Clinical Global Impression – Severity, OLZ = olanzapina, RIS = risperidona, VI = variâncias inversas, IC = interval de confiança, I² e tau² testes de heterogeneidade ¹-Equivalente à metanálise que combina mudança média da PANSS + BPRS, pois os estudos são os mesmos Nenhuma comparação com tamanhos de efeitos significativamente diferentes.

Figura 6. Mudança média na BPRS (ITT)

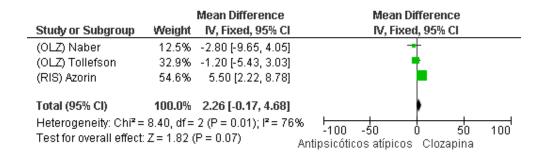


Figura 7. Mudança média na PANSS (ITT)

Study or Subgroup	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
(OLZ) Bitter	16.0%	0.20 [-7.50, 7.90]	+
(OLZ) Naber	7.6%	-2.40 [-13.57, 8.77]	
(OLZ) Tollefson	18.4%	-3.50 [-10.69, 3.69]	
(RIS) Azorin	29.4%	7.60 [1.92, 13.28]	-
(RIS) Bondolfi	10.5%	-4.20 [-13.74, 5.34]	-
(ZIP) Sacchetti	18.0%	-0.50 [-7.77, 6.77]	+
Total (95% CI)	100.0%	0.91 [-2.17, 4.00] 5 (P = 0.14); P = 40%	
Test for overall effect		, ,,	-100 -50 Ó 50 100 antipsicótico atípico clozapina

Figura 8. Endpoint da PANSS

		Mean Difference	Mean Difference
Study or Subgroup	Weight	IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
(OLZ) Meltzer	30.8%	-0.40 [-7.67, 6.87]	+
(OLZ) Moresco	3.9%	9.20 [-11.18, 29.58]	+-
(OLZ) Naber	15.9%	-1.40 [-11.51, 8.71]	+
(OLZ) Volavka	23.0%	-9.00 [-17.41, -0.59]	
(RIS) Volavka	26.3%	-4.50 [-12.36, 3.36]	-
Total (95% CI)	100.0%	-3.24 [-7.28, 0.79]	•
Heterogeneity: Chi ^z = Test for overall effect:		D = 0.43V	-100 -50 0 50 100 psicóticos atípicos Clozapina

Figura 9. Endpoint da BPRS

		Mean Difference	Mean Difference
Study or Subgroup	Weight	IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
(OLZ) Moresco	33.4%	-4.40 [-10.46, 1.66]	-
(OLZ) Naber	32.7%	-2.60 [-8.72, 3.52]	+
(RIS) Breier	33.9%	3.80 [-2.22, 9.82]	 -
Total (95% CI)	100.0%		•
Heterogeneity: Chiz = Test for overall effect		2 (P = 0.14); I ^z = 49% P = 0.56)	-100 -50 0 50 100 Favours experimental Favours control

Figura 10. Resposta ao tratamento – diminuição de ≥ 20% da PANSS (ITT)

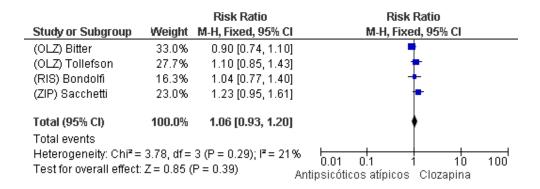


Figura 11. Resposta ao tratamento – diminuição de ≥ 30% da PANSS (ITT)

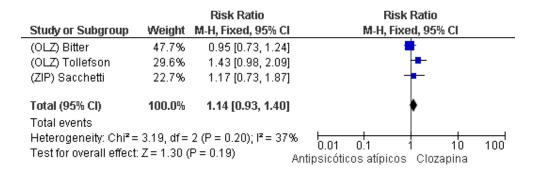


Figura 12. Resposta ao tratamento – diminuição de ≥ 40% da PANSS (ITT)

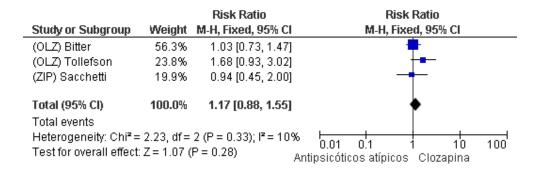


Figura 13. Resposta ao tratamento – qualquer critério primário (ITT)

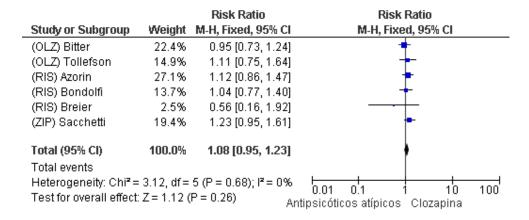


Figura 14. Mudança média na PANSS sintomas positivos (ITT)

		Mean Difference	Mean Difference
Study or Subgroup	Weight	IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
(OLZ) Bitter	18.3%	0.10 [-2.42, 2.62]	•
(OLZ) Tollefson	24.3%	-0.40 [-2.59, 1.79]	•
(RIS) Azorin	39.5%	2.10 [0.38, 3.82]	•
(ZIP) Sacchetti	17.9%	1.00 [-1.55, 3.55]	<u>†</u>
Total (95% CI)	100.0%	0.93 [-0.15, 2.01]	
Heterogeneity: Chi² = Test for overall effect:			-100 -50 0 50 100 Antipsicótico atípico Clozapina

Figura 15. Endpoint da PANSS sintomas positivos

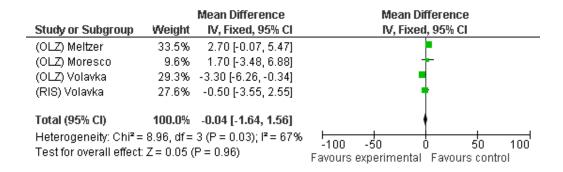


Figura 16. Mudança média na PANSS sintomas negativos (ITT)

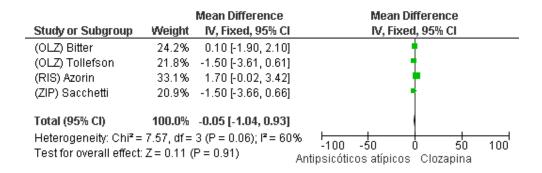


Figura 17. Endpoint da PANSS sintomas negativos

		Mean Difference	Mean Difference
Study or Subgroup	Weight	IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
(OLZ) Meltzer	23.5%	-1.80 [-4.86, 1.26]	•
(OLZ) Moresco	8.8%	-1.60 [-6.60, 3.40]	+
(OLZ) Volavka	35.3%	-3.40 [-5.89, -0.91]	•
(RIS) Volavka	32.4%	-0.60 [-3.20, 2.00]	•
Total (95% CI)		-1.96 [-3.44, -0.48]	
Heterogeneity: Chi ² = Test for overall effect:			-100 -50 0 50 100 Favours experimental Favours control

Figura 18. Mudança média na CGI-S (ITT)

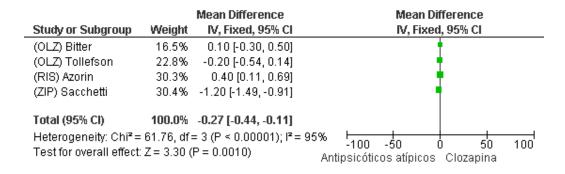


Figura 19. Taxa de dropouts (ITT)

		Risk Ratio	Risk Ratio
Study or Subgroup	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
(OLZ) Bitter	16.9%	0.89 [0.61, 1.29]	-
(OLZ) Conley	0.3%	4.67 [0.29, 75.02]	
(OLZ) Meltzer	5.3%	0.50 [0.21, 1.18]	
(OLZ) Moresco	2.9%	0.36 [0.09, 1.44]	
(OLZ) Naber	17.7%	1.03 [0.77, 1.37]	+
(OLZ) Tollefson	18.7%	0.97 [0.68, 1.39]	+
(RIS) Azorin	19.0%	0.91 [0.61, 1.36]	-
(RIS) Bondolfi	4.6%	1.00 [0.44, 2.27]	
(ZIP) Sacchetti	14.6%	0.98 [0.65, 1.47]	+
Total (95% CI)	100.0%	0.93 [0.79, 1.08]	•
Total events	5 70 Af-	0 /0 = 0 67\- 12 = 00/	
Heterogeneity: Chi ² = Test for overall effect:	-	D = 0.24V	'0.01 0.'1 1 1'0 100'
restror overall ellect.	Z = 0.80 (r = 0.34) Ani	tipsicóticos atípicos. Clozapina

Figura 20. Resposta ao tratamento – qualquer critério primário (ITT) (clozapina X risperidona)

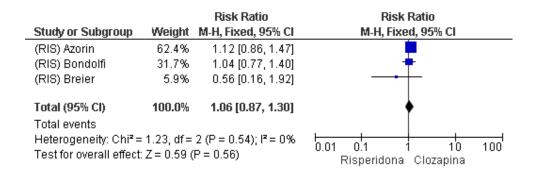


Figura 21. Taxa de dropouts (ITT) (clozapina X olanzapina)

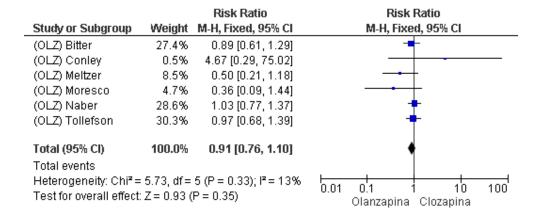


Figura 22. Mudança média na PANSS (ITT) (clozapina X olanzapina)

	Mean Difference	e Mean Difference
Study or Subgroup	Weight IV, Fixed, 95%	CI IV, Fixed, 95% CI
(OLZ) Bitter	38.1% 0.20 [-7.50, 7.9	90] 🕂
(OLZ) Naber	18.1% -2.40 [-13.57, 8.7	77] —
(OLZ) Tollefson	43.8% -3.50 [-10.69, 3.6	69] 🔫
Total (95% CI)	100.0% -1.89 [-6.65, 2.8	- 1
Heterogeneity: Chi² = Test for overall effect	= 0.48, df = 2 (P = 0.79); l ^z = 0 :: Z = 0.78 (P = 0.44)	-100 -50 0 50 100 Olanzapina Clozapina

Figura 23. Endpoint da PANSS (clozapina X olanzapina)

		Mean Difference	Mean Difference
Study or Subgroup	Weight	IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
(OLZ) Meltzer	44.1%	-0.40 [-7.67, 6.87]	+
(OLZ) Naber	22.9%	-1.40 [-11.51, 8.71]	+
(OLZ) Volavka	33.0%	-9.00 [-17.41, -0.59]	
Total (95% CI)	100.0%	-3.47 [-8.30, 1.37]	.
, ,			. • • • • • • • • • • • • • • • • • • •
Heterogeneity: Chi ² = 2.50, df = 2 (P = 0.29); I^2 = 20% Test for overall effect: Z = 1.41 (P = 0.16)			-100 -50 0 50 100
restror overall ellect	2-1.41 (1 - 0.10)	Olanzapina Clozapina	

Figura 24. Endpoint da PANSS sintomas negativos (clozapina X olanzapina)

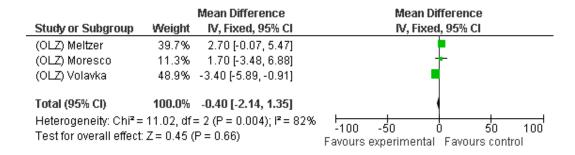


Figura 25. Endpoint da PANSS sintomas positivos (clozapina X olanzapina)

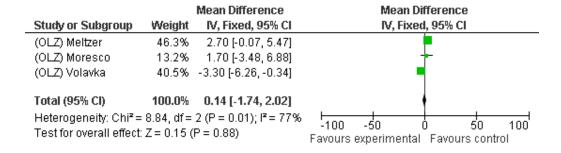


Figura 26.Metanálise combinada – endpoints, mudanças médias, PANSS e BPRS

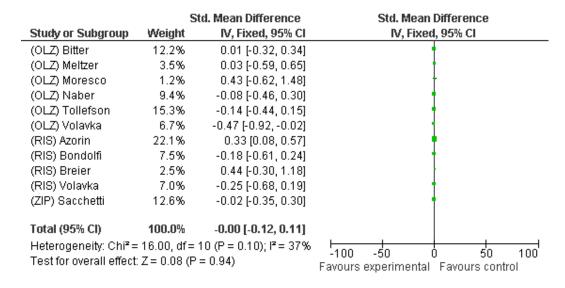


Figura 27. Gráfico de funil - metanálise combinada da PANSS

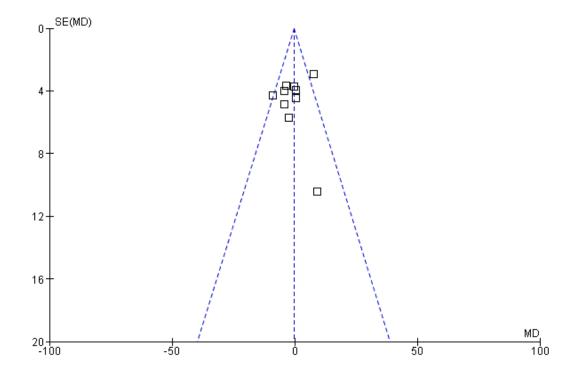
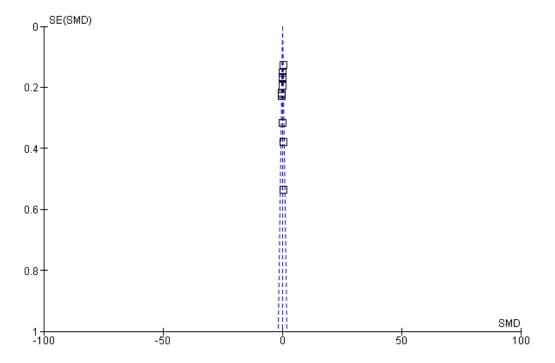


Figura 28. Gráfico de funil – metanálise combinada da PANSS e BPRS



6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O maior achado desta revisão reside no fato de que não existiriam diferenças de eficácia entre os antipsicóticos atípicos, considerados como um grupo, e a clozapina, no tratamento de pacientes com esquizofrenia refratária, conforme observado na metanálise que combinou os valores de mudança média e endpoints da PANSS e BPRS. Tal metanálise, de fato, indicou que a diferença é literalmente zero (IC95% = -0,12, 0,11). No entanto, várias considerações devem ser feitas na interpretação destes resultados.

A maioria das medidas da mudança média de escalas de avaliação geral de sintomas positivos favoreceram numericamente a clozapina, embora não tenha sido possível estabelecer diferença de tamanho de efeitos.

Quando a resposta ao tratamento é considerada de forma dicotômica (em termos de porcentagem de pacientes que atingiu determinado critério definido *a priori*), a superioridade numérica, ainda que pequena e sem diferença em tamanhos de efeito em virtude dos intervalos de confiança, também é da clozapina em todas as medidas. Quando a resposta ao tratamento é medida pelo valor final de uma variável contínua como a PANSS e a BPRS, a superioridade, também não significativa e pequena, é dos antípsicóticos atípicos na maioria das análises. É necessário considerar, no entanto, que os resultados das metanálises que incluíram os valores finais da BPRS podem ter sido influenciado pelo desenho dos estudos realizados por Moresco *et al*²³⁰ e Naber *et al*,¹⁶³ que compararam clozapina à olanzapina, porém tendo a

resposta a sintomas psicóticos como desfechos secundários (os desfechos primários foram ocupação de receptores D₂ e 5HT₂ cerebrais e bem-estar subjetivo, respectivamente). Além disto, os resultados das metanálises que incluíram os valores finais da PANSS foram bastante influenciados pelos estudos de Meltzer et al² e Volavka et al,¹⁴² nos quais a dose final média da olanzapina foi consideravelmente alta (33,6±11,2 e 30,4±6,6, respectivamente). De qualquer forma, quando os valores finais da PANSS são combinados com os valores da mudança a partir da linha de base, a direção da tendência de superioridade não é clara, tendo a clozapina apresentado vantagem numérica não significativa em relação aos sintomas positivos mas não em relação aos sintomas negativos.

A questão da dose dos antipsicóticos atípicos é uma questão particularmente relevante na interpretação dos resultados desta revisão. Em todos os estudos que compararam a clozapina à olanzapina, a dose final média da olanzapina foi alta, variando de 16,2±4,8¹⁶³ a 33,6±1,2.²² Além disto, em um estudo cruzado, a dose de olanzapina foi fixada em 50mg/d.²²⁹ De fato, a hipótese de que doses de olanzapina mais altas do que as habitualmente usadas podem influenciar positivamente a eficácia desta droga em pacientes com esquizofrenia refratária já tinha sido levantada em alguns estudos abertos e relatos de caso, ^{135-141, 143} em um estudo realizado com crianças e adolescentes para esquizofrenia de início precoce ^{168, 169} e no estudo CATIE, ^{109, 174} ambos não incluídos no escopo desta revisão, que não incluiu pacientes com menos de 18 anos de idade nem estudos pragmáticos, respectivamente. Além disto, ambos não restringiram a sua população a pacientes refratários. Na

primeira fase do estudo CATIE, ¹⁰⁹ a olanzapina apresentou menores taxas de descontinuação por falta de eficácia do que a risperidona e a quetiapina. Na segunda fase, que comparou olanzapina, risperidona e quetiapina com clozapina, esta apresentou as menores taxas de descontinuação por qualquer causa e produziu maiores diferenças nos escores da PANSS, em relação aos outros antipsicóticos atípicos. ¹⁷⁴ Contudo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre a olanzapina e a clozapina para ambas as medidas de desfecho. É interessante ressaltar que, na primeira fase do estudo CATIE, 40% dos pacientes receberam doses médias de olanzapina de mais do que 30mg/dia, sendo que a dose final média foi de 20,1 mg/d. Na segunda fase, a dose final média foi de 23,4±7,9mg/d, sendo que quase 60% dos pacientes receberam mais do que 30mg/d.

No estudo pragmático CUtLASS foi demonstrado que a olanzapina leva a resultados semelhantes à clozapina em termos de funcionamento global e qualidade de vida (mas não na diminuição dos sintomas psicóticos, medidos pela PANSS). Tam vários dos estudos incluídos nesta revisão, a conclusão é de que não é possível estabelecer diferenças entre a clozapina e a olanzapina, ou de que a olanzapina é não-inferior à clozapina, em pacientes com esquizofrenia refratária. No entanto, a despeito de ausência de diferenças estatísticas verificadas nestes estudos (e refletidas nesta revisão), problemas metodológicos como amostras pequenas e baixas doses de clozapina, devem ser considerados. De fato, os estudos que compararam clozapina à olanzapina, incluídos nesta revisão, além de apresentarem doses médias finais relativamente mais altas de olanzapina, apresentaram doses médias finais

relativamente mais baixas de clozapina, por exemplo, (209 ± 91) , 163 $(216,2\pm17,9)^{228}$ e $(303,6\pm108,7)$. 231

Outro ponto metodológico a ser considerado antes de estabelecer igualdade entre clozapina e olanzapina, ou a qualquer outro antipsicótico é a inclusão de pacientes considerados intolerantes, em conjunto com aqueles verdadeiramente refratários. Dentre os estudos incluídos nesta revisão, 3 estudos incluíram pacientes considerados intolerantes. 26, 163, 176 Para Bondolfi et al, 176 não é possível fazer uma distinção clara entre pacientes verdadeiramente refratários e intolerantes, sendo que a definição de refratariedade inclui pacientes intolerantes de maneira indissociável. Já Sacchetti et al²⁶ reconheceram e quantificaram a diferença, incluindo aproximadamente 20% de pacientes intolerantes, mas não realizando análises específicas para este subgrupo. Nesta revisão, foram realizadas análises de sensibilidade excluindo-se aqueles estudos que haviam incluído pacientes intolerantes na sua população, o que não levou a resultados significativamente diferentes, com exceção da metanálise que combinou os resultados para a avaliação clínica global (CGI-S), cuja diferença favorecendo os antipsicóticos típicos não foi mantida após a exclusão do estudo conduzido por Sacchetti et al.26 Este estudo comparou clozapina à ziprasidona, e a diferença nos resultados pode de fato significar uma resposta subjetiva da ziprasidona no mínimo semelhante à da clozapina, ou para o fato de que pacientes intolerantes apresentam uma doença verdadeiramente diferente, do ponto de vista psicopatológico, dos pacientes verdadeiramente refratários. A ausência de diferença nos resultados após a exclusão dos estudos que incluíram

pacientes intolerantes talvez possa ser explicada também pelo fato de que tais estudos representaram um subgrupo pequeno, i.e., 143 de 1183 pacientes, além do que cada um dos três comparou clozapina a um antipsicótico atípico diferente. Mas, em qualquer circunstância, o potencial de tal viés deve ser ressaltado no delineamento de futuros estudos avaliando intervenções para esquizofrenia verdadeiramente refratária.

Ao contrário de uma possível interpretação de uma tendência indicando semelhanças de eficácia entre clozapina e olanzapina, particularmente em altas doses, se os resultados dos estudos forem considerados individualmente, não é possível estabelecer a mesma tendência para a risperidona. Somente foi realização de uma metanálise comparando especificamente à risperidona, com relação à porcentagem de pacientes que respondeu ao tratamento por qualquer critério pré-definido. No entanto, a ausência de diferença entre os tamanhos de efeito foi bastante influenciada pelos resultados de Breier et al, 165 estudo que de fato apresentou um risco relativo favorecendo a risperidona, porém com intervalo de confiança amplo. De acordo com o critério de realizar comparações apenas quando fosse possível a combinação de mais do que três estudos, não foi realizada uma metanálise com a exclusão dos resultados deste estudo. É importante ressaltar, porém, que a sua população incluiu pacientes com psicopatologia basal relativamente bem menos grave quando comparada a outros estudos, 8 o que pode constituir-se em um potencial viés favorecendo a risperidona. Dois dos 4 estudos com risperidona incluídos nesta revisão, 165, 176 já haviam sido avaliados em uma metanálise do início dos anos 2000.8 Os seus resultados

não foram combinados, mas o tamanho de efeito calculado para cada um dos estudos individualmente favorecia, ainda que em grau pequeno, a clozapina (d=0,35¹⁶⁵ e 0,27¹⁷⁶). Durante a última década, apenas mais dois ECRs foram realizados comparando clozapina à risperidona em pacientes com esquizofrenia refratária. ^{142, 164} Neste sentido, Volavka *et al*, ¹⁴² antecipando resultados do CATIE, observaram semelhança entre clozapina e olanzapina, mas não entre clozapina e risperidona. E os tamanhos de efeito calculados para os resultados relatados por Azorin *et al* foram os maiores observados nesta revisão, favorecendo a clozapina. ¹⁶⁴

A despeito da eficácia clínica estabelecida para olanzapina e possível para os outros antipsicóticos atípicos, deve-se ressaltar que, considerando-se a resposta ao tratamento com base em critérios definidos *a priori* (que podem incluir a resposta a 20-60% da PANSS eou BPRS), apenas 50% dos pacientes foram considerados respondedores (223 de 441). Além disto, mesmo não tendo sido observada diferenças nas taxas de descontinuação nos estudos, aproximadamente 30% dos pacientes não completou o período de observação, que na maior parte dos estudos não ultrapassou 8 semanas. Estes dados indicam que grande parte dos pacientes destes estudos podem não ter alcançado remissão, permanecendo com sintomas significativos do ponto de vista clínico e social.

Outro achado relevante desta revisão inclui a ausência de diferença entre a clozapina e os demais antipsicóticos atípicos em relação aos sintomas negativos medidos pela PANSS, apesar de haver uma tendência de superioridade numérica dos outros antipsicóticos atípicos em relação à

clozapina. Nesta revisão, uma metanálise em particular, que combinou os resultados dos valores finais da subescala de sintomas negativos da PANSS, a diferença de médias favoreceu os antipsicóticos atípicos de maneira significativa. No entanto, faz-se necessária a consideração de que em nenhum dos estudos cujos resultados foram incluídos nas metanálises, a definição de refratariedade incluiu a medida de sintomas negativos.

A natureza e o curso da esquizofrenia, bem como as particularidades do seu tratamento, apontam para algumas limitações desta revisão: a heterogeneidade dos antipsicóticos atípicos, que às vezes, mas nem sempre, comportam-se como um grupo; a ausência de ECRs comparando clozapina a outros antipsicóticos atípicos, tais como a quetiapina, o aripiprazol, a paliperidona e a asenapina; e, principalmente, as várias definições de refratariedade nos diferentes estudos. Ainda, refletindo dificuldades inerentes a este campo de pesquisa, a variabilidade das doses e dos esquemas de titulação utilizados, o pequeno tamanho das amostras, o ambiente majoritariamente hospitalar e a duração relativamente curta da majoria dos estudos são limitações à aplicabilidade mais generalizada dos achados. Constituem-se também em limitações desta revisão a ausência de contato com pesquisadores da área, a despeito da extensiva busca na literatura, e a nãoinclusão dos artigos da literatura oriental, que, no entanto, não resultou em diferenças relevantes nos resultados de uma metanálise recente que comparou clozapina aos antipsicóticos típicos. 113 Além disto, a despeito da tentativa da realização de análises de fato puras, minimizando o máximo possível a combinação de resultados referentes a medidas de desfecho diferentes e com a realização de análises de heterogeneidade e de sensibilidade, a combinação de estudos sempre está sujeita à problemática da combinação de dados heterogêneos.

Os resultados das metanálises realizadas nesta revisão não revelaram diferenças de efeito ou revelaram mínimas diferenças, o que poderia indicar que existe uma abundância de alternativas terapêuticas à população de pacientes com esquizofrenia refratária. No entanto, o que ocorre é exatamente o oposto: com qualquer uma das intervenções, o nível de redução da psicopatologia ainda é baixo, e a maioria dos pacientes não apresenta respostas ao tratamento consideradas adequadas. Portanto, existem necessidades não atendidas no tratamento destes pacientes que incluem a clozapina ou antipsicóticos ou outros agentes psicotrópicos alternativos, e também a combinação de estratégias não farmacológicas. Esta revisão somase ao corpo de evidências disponíveis relacionadas à esquizofrenia refratária, um campo ainda longe de ter respostas definitivas.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Os antipsicóticos atípicos, particularmente a olanzapina em altas doses, podem representar uma alternativa de tratamento para pacientes com esquizofrenia refratária. No entanto, a clozapina continua representando a alternativa terapêutica com mais evidências apoiando seu uso em pacientes com esquizofrenia refratária.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Mueser K, McGurk S. Schizophrenia. *Lancet*. 2004; 363: 2063-72.
- 2 Agid O, Kapur S, Remington G. Emerging drugs for schizophrenia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008; 13: 479-95.
- 3 Bressan R. Typical antipsychotic drugs D2 receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004; 56: 173-80.
- 4 Meltzer H. The ratios of serotonin2 and dopamine2 affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol Bull.* 1989; 25: 390-2.
- 5 Castro AP, Elkis H. Rehospitalization rates of patients with schizophrenia discharged on haloperidol, risperidone or clozapine. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007; 29: 207-12.
- 6 Leucht S, Barnes T, Kissling W, Engel R, Correll C, Kane J. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 1209-22.
- 7 Meltzer H. Treatment-resistant schizophrenia. In: Lieberman J, Murray R (eds.). *Comprehensive care of schizophrenia: a textbook of clinical mangement*. Martin Dunitz: London 2001; 181-203.
- 8 Chackos M, Lieberman J, Hoffmann E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: A review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 518-26.
- 9 Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45: 789-96.
- 10 IPAP. Schizophrenia Algorithm. Disponivel em http://www.ipap.org/algorithms.php. 2007.

- 11 Elkis H. Refractory Schizophrenia. *Rev Bras de Psiquiatr.* 2007; 29: S41-7.
- 12 Lindenmayer J. Treatment refractory schizophrenia. *Psychiatr Q.* 2000; 71: 373-84.
- 13 McEvoy J. The cost of schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2007; 68: 4-7.
- 14 Reivicki D, Luce B, Weschler J, Brown R, Adler M. Cost-effectiveness of clozapine for treatment-resistant schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*. 1990: 8.
- Moncrieff J. Clozapine v. conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia:a re-examination. *Br J Psychiatry*. 2003; 183: 161-66.
- 16 Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 990-9.
- 17 Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med*. 1990; 329: 204-5.
- 18 Devinsky O, Pacia S. Seizures during clozapine therapy. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55: 153-56.
- 19 Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M. Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br J Psychiatry*. 2001; 179: 167-71.
- 20 Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. N Engl J Med. 1997; 337: 809-15.
- 21 Pantelis C, Barnes T. Drug strategies and treatment-resistant schzophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 1996; 30: 20-37.

- 22 Meltzer H, Bobo W, Roy A, Jayathilake K, Chen Y, A E, et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 274-85.
- 23 Meltzer H, Cola P, Way L, Thompson P, Bastani B, Davies M, et al. Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. Am J Psychiatry. 1993; 150: 1630-8.
- 24 Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. *N Engl J Med*. 2009; 337: 809-15.
- 25 Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year folow up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet. 2009; 374: 620-7.
- 26 Sacchetti E, Galluzzo A, Valsecchi P, Romeo F, Gorini B, Warrington L. Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: the MOZART study. *Schizophr Res.* 2009; 110: 80-9.
- 27 Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody S. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2.
- 28 AMB-CFM. Projeto Diretrizes. Disponivel em http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/texto_introdutorio.pdf. 2007.
- 29 McGrath J, Saha S, Chan D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008; 30: 67-76.
- 30 Loebel A, Lieberman J, Alvir J, Mayerhoff D, Geisler S, Szymanski S. Duration of psychosis and outcome in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1992; 149: 1183-8.
- 31 Kendell R. Schizophrenia. In: RE Kendell AZ (ed.). *Companion to Psychiatric Studies*. Churchill Livingstone: London 1993; 397-26.

- 32 Leitão R, Ferraz M, Chaves A, Mari J. Cost of schizophrenia: direct costs and use of resources in the state of São Paulo. *Rev Saúde Pública*. 2006; 40: 304-9.
- 33 Lacaz F, Shirakawa I, Bressan R. Tratamento farmacológico. In: SM Malta CA, AR Bressan (ed.). *Esquizofrenia: Integração clínico-terapêutica*. Atheneu: Sao Paulo 2007.
- 34 Hegarty J, Baldessarini R, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 1409-16.
- 35 Daltio CS, Bressan VR, Bressan RA. Esquizofrenia: aspectos gerais. In: Bressan R, Elkis H (eds.). *Esquizofrenia Refratária*. Segmento Farma Editores: São Paulo 2007.
- 36 Remington G. Augmenting Clozapine Response in Treatment Resistant Schizophrenia. In: Elkis H, Meltzer H (eds.). *Therapy-resistant schizophrenia*. Karger: Basel 2010.
- 37 Crow T. The two syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull.* 1985; 11: 471-85.
- 38 Alves T, Pereira JR, Elkis H. The psychopathological factors of refractory schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005; 27: 108-12.
- 39 Peuskens J. The evolving definition of treatment resistance. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60: 4-8.
- 40 Kay S, Fizsbein A, Opler L. The positive and negative syndrome scale for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987; 13: 261-76.
- Overall J, Gorham D. The brief psychiatry rating scale. *Psychol Rep.* 1962; 10: 799-812.
- 42 Romano F, Elkis H. Tradução e adaptação de um instrumento de avaliação psicopatológica das psicoses: a escala breve de avaliação psiquiátrica versão ancorada (BPRS-A). *J Bras de Psiquiatr*. 1996; 45: 43-9.

- 43 Andreasen N, Flaum M, II VS, Tyrrel G, Arnt S. Positive and negative symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 615-21.
- 44 Guy W. Clinical Global Impression. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology (revised)*. National Institutes of Mental Health: Rockville 1976; 217-21.
- 45 Gorestein C, Andrade L, Zuardi A. Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e psicofarmacologia. São Paulo: Editora Lemos 1999.
- 46 Mortimer A. Symptom rating scales and outcomes in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2007; 50: 7-14.
- 47 Harvey K, Catty J, Langman A, Winfield H, Clement S, Burns E, et al. A review of instruments developed to measure outcomes for careers of people with mental health problems. *Acta Psychiatr Scand.* 2008; 117.
- 48 Brenner H, Melo M. Definition of therapy-resistant schizophrenia and its assessment. *Eur Psychiatry*. 1995; 10: 11s-17s.
- 49 Miller A, Hall C, Buchanan R, Buckley P, Chiles J, Conley R, *et al.* The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. *J ClinPsychiatry*. 2004; 65: 500-8.
- 50 Andreasen N, Jr WC, JM K, Lasser R, Marder S, Weinberg D. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 441-49.
- 51 Leucht S, Davis JM, Engel RR, Kissling W, Kane JM. Definitions of response and remission in schizophrenia: recommendations for their use and their presentation. *Acta Psychiatr Scand*. 2009; 438: 7-14.
- 52 Melzter H. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1990; 16: 563-5.
- 53 Lindenmayer J, Czobor P, Volavka J, Lieberman J, Citrome L, Sheitman B, *et al.* Effects of atypical antipsychotics on the syndromal profile in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65: 551-6.

- 54 McMahon R, Kelly D, Kreyenbuhl J, Kirkpatrick B, Love R, Conley R. Novel factor-based symptom scores in treatment resistant schizophrenia: implications for clinical trials. *Neuropsychopharmacol.* 2002; 26: 537-45.
- 55 Henna J, Mello M, Alves TM, Eizenman IB, Elkis H. Predictors of response and outcome in treatment resistant versus non treatment resistant schizophrenics patients. *Schizophr Res.* 1999; 36: 281-2.
- 56 Schultz S, Buckley P. Treatment-resistant schizophrenia. In: Hirsch S, Weinberger D (eds.). *Schizophrenia*. Blackwell Science: London 1995; 469-88.
- 57 Brenner H, Dencker S, Goldstein M, Hubbard J, Keegan D, Kruger G, *et al.* Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1990; 16: 551-61.
- Henna Neto J, Elkis H. Clinical aspects of super-refractory schizophrenia: a 6 month cohort observational study. . *Rev Bras Psiquiatr*. 2007; 29: 228-32.
- 59 Buckley P, Miller A, Olsen J, Garver D, Miller D, Csernansy J. When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophr Bull.* 2001; 27: 615-28.
- 60 Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2007; 30: 511-33.
- 61 Carlsson A. Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1977; 135: 165-73.
- 62 Kane J. What makes an antipsychotic "atypical"? CNS Drugs. 1997; 7: 347-48.
- 63 Rossum Jv. The significance of dopamine receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1966; 160: 492-4.
- Davis K, Kahn R, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991; 148: 761-7.

- 65 Kapur S, Remington G, Jones C, Wilson A, DaSilva J, Houle S. High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry*. 1996; 153.
- 66 Fitzgerald P, Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G. The prediction of haloperidol binding to central dopamine D2 receptors from plasma levels: a PET study. *Schizophr Res.* 1999; 36: 220.
- 67 Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*. 1975; 188: 1217-9.
- 68 Seeman P. Atypical neuroleptics: role of multiple receptors, endogenous dopamine, and receptor linkage. *Acta Psychiatr Scand*. 1990; 82: 14-20.
- 69 Davis J, Schaffer C, Killian G, Kinard C, Chan C. Important issues in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1980; 6.
- 70 Mishara A, Goldberg T. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*. 2004; 55: 1013-22.
- 71 Green M. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*. 1996; 153: 321-30.
- 72 Keefe R, Bilder R, Davis S, Harvey P, Palmer B, Gold J, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 64: 633-47.
- 73 Tasy D, Baldessarini R. Epidemiology of tardive diskynesia: is risk declining with modern antipsychotics? *Mov Disord*. 2006; 21: 589-98.
- 74 Putten Tv. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Archives of General Psychiatry*. 1974; 31: 67-72.
- 75 Grunder G, Hippius H, Carlsson A. The "atipicality" of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov.* 2009; 8: 197-202.

- 76 Bente D, Engelmeier M, Heinrich K, Hippius H, Schmitt W. Klinische untersuchungen uber eine neue Gruppe tricyklischer Neuroleptika (Substanzen mit 7-gliedrigen heterocyclischen Zentralringen). Presented at *V CINP Congress*: Washington 1966.
- 77 Hippius H. A historical perspective of clozapine. *J ClinPsychiatry*. 1999; 60: 22-23.
- 78 Griffith R, Saameli K. Clozapine and agranulocytosis. *Lancet*. 1975; 12: 34-9.
- 79 Chapelle Adl, Kari C, Nurminem M, Hernberg S. Clozapine-induced agranulocytosis. *Hum Genet*. 1977; 37.
- 80 Stip E. Novel antipsychotics: issues and controversies. Tipycality of atypical antipsychotics. *J Psychiatr and Neurosc*. 2000; 25: 137-53.
- 81 Elkis H. Afinal, quais são os neurolépticos atípicos? *Monitor Psiquiátrico*. 1995; 1: 3-4.
- 82 Mendelowitz A. New findings in the use of atypical drugs I: Focus on Risperidone. *J ClinPsychiatry*, Case and Comment Series. 1995; 2: 1-12.
- Waddington J, O'Callaghan E. What makes an antipsychotic "atypical"? CNS Drugs. 1996; 7: 341-46.
- 84 Iqbal M, Rahman A, Husain Z. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management. *Ann Clin Psychiatry*. 2003; 15: 33-48.
- 85 Remington G. Atypical antipsychotics: are some more atypical than others? *Psychopharmacol Bull.* 2000; 148: 3-15.
- 86 Hippius H. The history of clozapine. *Psychopharmacology*. 1989; 99: S3-S5.
- 87 Casey D. What makes a neuroleptic atypical? In: Meltzer H (ed.). *Novel antipsychotic drugs*. Raven Press: New York 1992; 244-51.

- 88 Gerlack J, Peacock L. New antipsychotics: the present status. *Int Clin Psychopharmcol.* 1995; 10: 39-48.
- 89 Meltzer H. An overview of the mechanism of action of clozapine. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55: 17S-24S.
- 90 Lieberman J. Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry*. 1993; 163: 7–18.
- 91 Kerwin R. The new atypical antipsychotics. *Br J Psychiatry*. 1994; 164: 141–48.
- 92 Holland D, Watanabe M, Sharma R. Atypical antipsychotics. *Psychiatr Med.* 1991; 9: 5-24.
- 93 Gründer G, Benkert O. Prolaction is not a core dimension of "atypicality". . *Psychopharmacology*. 2002; 162: 93.
- 94 Claus A, Bollen J, De Cuyper H, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J, et al. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. . *Acta Psychiatr Scand*. 1992; 95: 295–305.
- 95 Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry*. 1995; 166: 712-26.
- 96 Meltzer H, Li Z, Kaneda Y. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27: 1159-72.
- 97 Meltzer H, Dritselis A, Yasothan U, Kirkpatrick P. Asenapine. *Nat Rev Drug Discov*. 2009; 8: 843-4.
- 98 Bishara D, Taylor D. Upcoming agents for the treatment of schizophrenia: mechanism of action, efficacy and tolerability. *Drugs*. 2008; 68: 2269-92.

- 99 Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 360-9.
- 100 Seeman P, Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry*. 1998; 3: 123-34.
- 101 Keltner NL, Johnson V. Biological perspectives. Aripiprazole: a third generation of antipsychotic begins? *Perspect Psychiatr Care*. 2002; 38: 157-9.
- 102 Newman-Tancredi A, Cussac D, Depoortere R. Neuropharmacological profile of bifeprunox: merits and limitations in comparison with other third-generation antipsychotics. *Curr Opinion Investig Drugs*. 2007; 8: 539-54.
- 103 Abi-Dargham A. Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int J Psychopharmacol.* 2004; 7: S1-5.
- 104 Tissot M, Elkis H. The efficacy and tolerability of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2002; 53: 20.
- 105 Leucht M, Corves C, Arbter D, Engel R, Li C, Davis J. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis *Lancet*. 2009; 373: 31-41.
- 106 Davis J, Chen N, Glick I. A metanalysis of the second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 553-64.
- 107 Tissot M, Elkis H. Meta-analysis of randomized controlled trials which compared the effect of typical versus atypical neuroleptic on negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1999; 36: 281.
- 108 Bagnall A, Jones L, Ginnelly L, Lewis R, Glanville J, Gilbody S, *et al.* A systematic review of atypical antipsychotics drugs in schizophrenia. *Health Technol Assess.* 2003; 7: 1-204.
- 109 Lieberman J, Stroup T, McEvoy J, Swartz M, Rosenheck R, Perkins D, *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1209-23.

- 110 Jones P, Barnes T, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst K, *et al.* Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 1079-87.
- 111 Taylor D, Duncan-McConnel D. Refractory schizophrenia and atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol*. 2000; 14: 409-18.
- 112 Brambilla P, Barale F, Caverzasi F, Tognoni G, Barbui C. Clozapine-treated subjects with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review of experimental and observational studies. *Int Clin Psychopharmcol*. 2002; 17: 189-95.
- 113 Essali A, Al-Haj H, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD000059.
- 114 Citrome L, Bilder R, Volavka J. Managing treatment-resistant schizophrenia: evidence from randomized clinical trials. *J Psychiatr Pract.* 2002; 8: 205-15.
- 115 Breier A, Hamilton S. Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment-resistant schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 403-11.
- 116 Conley R, Tamminga C, Bartko J, Richardson C, Peszke M, Lingle J, et al. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 914-20.
- 117 Smith R, Infante M, Singh A, Khandat A. The effects of olanzapine on neurocognitive functioning in medication-refractory schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001; 4: 239-50.
- 118 Kee K, Kern R, Jr BM, Green M. Risperidone versus haloperidol for perception of emotion in treatment-resistant schizophrenia: preliminary findings. *Schizophr Res.* 1998; 31: 159-65.
- 119 Wirshing D, Jr BM, Green M, Mintz J, Marder S, Wirshing W. Risperidone in treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999; 156.

- 120 Liberman R, Gutkind D, Mintz J, Green M, Marshall BJ, Robertson M, *et al.* Impact of risperidone versus haloperidol on activities of daily living in the treatment of refractory schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2002; 43: 469-73.
- 121 Conley R, Kelly D, Nelson M, Richardson C, Feldman S, Benham R, et al. Risperidone, quetiapine, and fluphenazine in the treatment of patients with therapy-refractory schizophrenia. *Clin Neuropsychopharmacol*. 2005; 28: 163-8.
- 122 Buckley P, Goldstein J, Emsley R. Efficacy and tolerability of quetiapine in poorly responsive, chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006; 66: 143-50.
- 123 Still D, Dorson P, Crismon M, Pousson C. Effects of switching inpatients with treatment-resistant schizophrenia from clozapine to risperidone. *Psychiatr Serv.* 1994; 47: 1382-84.
- 124 Lacey R, Preskorn S, Jerkovich G. Is risperidone a substitute for clozapine for patients who do not respond to neuroleptics? *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 1401.
- 125 Gardner D, Baldessarini R, Benzo J, Zarate C, Tohen M. Switching between clozapine and risperidone treatment (letter). *Can J Psychiatr*. 1997; 42: 430-31.
- 126 Henderson D, Nasrallah R, Goff D. Switching from clozapine to olanzapine in treatment-refractory schizophrenia: safety, clinical efficacy, and predictors of response. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59: 585-8.
- 127 Shariff Z, Raza A, Ratakonda S. Comparative efficacy of risperidone and clozapine in the treatment of patients with refractory schizophrenia or schizoaffective disorder: a retrospective analysis. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61: 498-504.
- 128 Smith R, Chua J, Lipetsker B, Bhattacharyya A. Efficacy of risperidone in reducing positive and negative symptoms in medication-refractory schizophrenia: an open prospective study. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57: 460-6.
- 129 Lindenmayer J, Park M, Iskander A, Bark N, Smith R, Cooper T. Clozapine Versus Risperidone in Treatment Refractory State Psychiatric Inpatients. Presented at *American Psychiatry Association Annual Meeting*: 1996.

- 130 Flynn S, McEwan G, Altman S, Kopala L, Fredrikson D, Smith G, et al. An open comparison of clozapine and risperidone in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 1998; 31: 25-9.
- 131 Wahlbeck K, Cheine M, Tuisku K, Ahokas A, JOffe G, Rimgn R. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000; 24: 911-22.
- 132 Konrad C, Schormair C, Ophaus P, Knickelbein U, Eikelmann B. Risperidon und clozapin in der behandlung therapieresistenter schizophrenien. *Krakenhauspsychiatrie*. 2000; 11: 89-93.
- 133 Dossenbach M, Beuzen J, Avnon M, Belmaker R, Elizur A, Mark M, et al. The Effectiveness of Olanzapine in Treatment-Refractory Schizophrenia When Patients Are Nonresponsive to or Unable to Tolerate Clozapine. *Clin Ther.* 2000; 22: 1021-34.
- 134 Lindenmayer J, Czobor P, Volavka J, Lieberman J, Citrome L, Sheitman B, *et al.* Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open-label switch study. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 931-5.
- 135 Lindenmayer J, Volavka J, Lieberman J, Sheitman B, Citrome L, Chakos M, et al. Olanzapine for schizophrenia refractory to typical and atypical antipsychotics: an open-label, prospective trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21: 448-53.
- 136 Lerner V. High-dose olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Clin Neuropsychopharmacol.* 2003; 26: 58-61.
- 137 Sheitman B, Lindgren J, Early J, Sved M. High-Dose Olanzapine for Treatment-Refractory Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1997; 154: 1626.
- 138 Launer M. Place of olanzapine in therapy. *Pharmaceut J.* 1998: 260-7.
- 139 Fanous A, Lindenmayer J. Schizophrenia and schizoaffective disorder treated with high doses of olanzapine (letter). *J Clin Psychopharmacol*. 1999; 19: 275-76.

- 140 Reich J. Use of high-dose olanzapine in refractory psychosis. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 661.
- 141 Mountjoy C, Baldacchino A, Stubbs J. British experience with high-dose olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 158-9.
- 142 Volavka J, Czobor P, Sheitman B. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 255-62.
- 143 Conley R, Kelly L, Beason L, Holcomb H, Richardson M. The effects of clozapine and high-dose olanzapine on brain function in treatment-resistant schizophrenia: A case study. *J Psychopharmacol.* 2004; 18: 429-31.
- 144 Pierre J, Wirshing D, Wirshing W. High-dose quetiapine in treatment refractory schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005; 73: 373-75.
- 145 Boggs D, Kelly D, Feldman S, McMahon R, Nelson M, Yu Y, et al. Quetiapine at high doses for the treatment of refractory schizophrenia. Schizophr Res. 2008; 101: 347-8.
- 146 Sacchetti E, Panariello A, Regini C, Valsecchi P. Quetiapine in hospitalized patients with schizophrenia refractory to treatment with first-generation antipsychotics: a 4-week, flexible-dose, single-blind, exploratory, pilot trial. *Schizophr Res.* 2004; 69: 325-31.
- 147 Aziz M, Pepler A, McNeely C. Remission of Positive and Negative Symptoms in Refractory Schizophrenia with a Combination of Haloperidol and Quetiapine:Two Case Studies. *J Psychiatr Pract*. 2006; 12: 332-6.
- 148 Sa A, Houniea A, Sampoio A, Arraisb J, Miguel E, Elkis H. Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol. *Comprehensive Psychiatry*. 2009; 50: 437-42.
- 149 Sirota P, Pannet I, Koren A, Tchernichovsky E. Quetiapine versus olanzapine for the treatment of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2006; 21: 227-34.

- 150 Geracioti T, Parker S, Lowther N, Wortman M, Richtand N. A case of treatment-refractory psychosis responsive to sertindole. *Schizophr Res.* 1998; 30: 105-8.
- 151 Kontaxakis V, Havaki-Kontaxaki B, Ferentinos P, Paplo K, Soldatos C. Switching to amisulpride monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2006; 21: 214-17.
- 152 Loebel A, Khanna S, Rajadhyaskha S, Siu C, Giller E, Potkin S. Ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: A 52- week, open label continuation study. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 1333-38.
- 153 Bilder R, Goldman J, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on treatment-resistant patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2002; 159
- 154 Harvey P, Sacchetti E, Galluzo A, Romeo F, Gorini B, Bilder R, et al. A randomized double-blind comparison of ziprasidone vs. clozapine for cognition in patients with schizophrenia selected for resistance or intolerance to previous treatment *Schizophr Res.* 2008; 105: 138-43.
- 155 McGurk S, Goldman R, Carter M, Green M, Schooler N, Marder S, et al. A double-blind comparison of clozapine and risperidone on spatial working memory in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001; 49: 238.
- 156 Meyer-Lindenberg A, Gruppe H, Bauer U, Lis S, Krieger S, Gallhofer B. Improvement of Cognitive Function in Schizophrenic Patients Receiving Clozapine or Zotepine: Results from a Double-Blind Study. *Pharmacopsychiatry*. 1997; 30: 35-42.
- 157 Bender S, Dittmann-Balcar A, Schall U, Wolstein J, Klimke A, Riedel M, *et al.* Influence of atypical neuroleptics on executive functioning in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind comparison of olanzpine vs clozpine. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006; 9: 135-45.
- 158 Goldman R, Lencz T, Turkel E. The effects of clozapine and risperidone on memory and executive function in treatment refractory patients with schizophrenia. 38th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology: Acapulco, Mexico 1999.

- 159 Meltzer H, Alphs L, Green A, Altamura C, Anan R, Bertoldi A, et al. Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 82-91.
- 160 Citrome L, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindernmayer J, McEvoy J, et al. Effects of Clozapine, Olanzapine, Risperidone, and Haloperidol on Hostility Among Patients With Schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2001; 52: 1510-14.
- 161 Volavka J, Czobor P, Nolan K, Sheitman B, Lindenmeyer J, Citrome L, et al. Overt Aggression and Psychotic Symptoms in Patients With Schizophrenia Treated With Clozapine, Olanzapine, Risperidone, or Haloperidol. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24: 225-8.
- 162 Kim J, Kim S, Ahn Y, Kim Y. Subjective response to clozapine and risperidone treatment in outpatients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30: 301-5.
- 163 Naber D, Riedel M, Klimke A, Vorbach E-U, Lambert M, Kuhn K-U, et al. Randomized double blind comparison of olanzapine vs. clozapine on subjective wellbeing and clinical outcome in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scandinav*. 2005; 111: 106-15.
- 164 Azorin J, Spiegel R, Remington G, Vanelle J, Peré J, Giguere M, et al. A Double-Blind Comparative Study of Clozapine and Risperidone in the Management of Severe Chronic Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 1305-13.
- 165 Breier A, Malhotra A, Su T, Pinals D, Elman I, Adler C, et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 294-98.
- 166 Armenteros J, Davies M. Antipsychotics in early onset Schizophrenia Systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 15: 141-8.
- 167 Kranzler H, Kester H, Gerbino-Rosen G, Henderson I, Youngerman J, Beauzile G, et al. Treatment-refractory schizophrenia in children and adolescents: An update on clozapine and other pharmacologic interventions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2006; 15: 135-59.

- 168 Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester H, DeThomas C, Cullen K, et al. Clozapine Versus "High-Dose" Olanzapine in Refractory Early-Onset Schizophrenia: An Open-Label Extension Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008; 18: 307-16.
- 169 Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester H, DeThomas C, Kafantaris V, *et al.* Clozapine and "High-Dose" Olanzapine in Refractory Early-Onset Schizophrenia: A 12-Week Randomized and Double-Blind Comparison. *Biol Psychiatry*. 2008; 63: 524-29.
- 170 Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman G, Greenstein D, Gochman P, et al. Childhood-Onset Schizophrenia. A Double-Blind, Randomized Clozapine-Olanzapine Comparis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 721-30.
- 171 Sporn A, Vermani A, Greenstein D, Bobb A, Spencer E, Clasen L, et al. Clozapine Treatment of Childhood-Onset Schizophrenia: Evaluation of Effectiveness, Adverse Effects, and Long-Term Outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46: 1349-56.
- 172 Mozes T, Greenberg Y, Spivak B, Tyano S, Weizman A, Mester R. Olanzapine treatment in chronic drug-resistant childhood-onset schizophrenia: an open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003; 13: 311-7.
- 173 Lewis S, Barnes T, Davies L, Murray R, Dunn G, Hayhurst K, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophr Bull. 2006; 32.
- 174 McEvoy J, Lieberman J, Stroup T, Davis S, Meltzer H, Rosenheck R, *et al.* Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006; 163.
- 175 Buchanan R, Kreyenbuhl J, Kelly D, Noel J, DL B, Fischer B, *et al.* The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull.* 2009; 35: 458-68.
- 176 Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May J, Billeter U, Eap C, et al. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. The Risperidone Study Group. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 499-504.

- 177 Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009.
- 178 Lerner V, Libov I, Kotler M, Strous R. Combination of "atypical" antipsychotic medication in the management of treatment-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005; 28: 89-98.
- 179 Kales H, Dequardo J, Tandon R. Combined electroconvulsive therapy and clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1999; 23: 547-56.
- 180 Fitzgerald P, Benitez J, Daskalakis J, Brown T, Marston N, Castella Ad, *et al.* A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations. *J Clin Psychiatry*. 2005; 25: 358-62.
- 181 Pinto A, Pia SL, Menella R, Giorgio D, DeSimone L. Cognitive-behavioral therapy and clozapine for clients with treatment-refractory schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 1999; 50: 901-4.
- 182 Sensky T, Turkington D, Kingdon D, Scott J, Scott J, Siddle R, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 165-72.
- 183 Valmaggia L, van der Gaag M, Tarrier N, Pijnenborg M, Slooff C. Cognitive-behavioural therapy for refractory psychotic symptoms of schizophrenia resistant to atypical antipsychotic medication. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2005; 186.
- 184 Barretto E, Kayo M, Avrichir B, Sa A, Camargo M, Napolitano I, *et al.* A preliminary controlled trial of cognitive behavioral therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 2009; 197: 865-8.
- 185 Cunha A. Avaliação da eficácia e tolerabilidade dos agonistas dos receptores 5HT1A (azapironas) em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada: revisão sistemática e metanálise. *Faculdade de Medicina Programa de Pós Graduação em Clínica Médica*. Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Porto Alegre 2001.

- 186 Geddes J, Game D, Jenkins N. What proportion of primary psychiatric interventions are based on evidence from randomised controlled trials? *Qual Health Care*. 1996; 5: 215-17.
- 187 Gray G, Pinson L. Evidence-based medicine and psychiatric practice. *Psychiatr Q*. 2003; 74: 387-99.
- 188 Gupta M. Does evidence-based medicine apply to psychiatry? *Theor Med Bioeth*. 2007; 28: 103-20.
- 189 Lewis A. Between guesswork and uncertainty in psychiatry. *Lancet*. 1958; 171-75.
- 190 Wagner M. Aspectos básicos da medicina baseada em evidências. *J Pediatria*. 1998; 5: 419-22.
- 191 Hope T. Evidence-based patient choice and psychiatry. *Evid Based MentHealth*. 2002; 5: 100-01.
- 192 Strauss S, Richardson W, Glasziou P, Haynes R. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. 3rd edn: Elsevier Churchill Livingstone 2005.
- 193 Dawes M. Preface. In: Dawes M, Davies P, Gray A (eds.). *Evidence-based Medicine: A primer for health professionals*. Churchill Livingstone: New York 1999.
- 194 Sackett D, Rosenberg W, Gray J. Evidence-based medicine: What it is and what it isn't. *Br Med J*. 1996; 312: 71-71.
- 195 Guyatt G, Rennie D. User's guide to the medical literature: AMA Press 2002.
- 196 Group E-bW. Evidence-based Medicine: A new approach to the teaching of medicine. *JAMA*. 1992; 268: 2420-25.
- 197 Rowland N, Goss S. Evidence-based counseling and psychological therapies: Researches and applications. Philadelphia: Routledge 2000.

- 198 Moller H. Is evidence sufficient for evidence-based medicine? *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosc.* 2009; 259: S167-S72.
- 199 Bilsker D, Goldner E. Evidence-based psychiatry. *Can J Psychiatry*. 1995; 40: 97-101.
- 200 Geddes J, Reynolds S, Streiner D. Evidence-based practice in mental health. *Br Med J*. 1997; 315: 1483-84.
- 201 Beral V, Hermon C, Reeves G. Sudden fall in breast cancer death rates in England and Wales. *Lancet*. 1995; 345: 1642-43.
- 202 Shin J, Haynes R, Johnston M. Effect of problem-based, self-directed undergraduate education on life-long learning. *Can Med Assoc J.* 1993; 148: 969-76.
- 203 Geddes J, Harrison P. Closing the gap between research and practice. *Br J Psychiatry*. 1997; 171: 220-25.
- 204 Nobre M, Bernardo W, Jatene F. A prática clínica baseada em evidências. Parte I questões clínicas bem construídas. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2004; 49: 445-9.
- 205 Bernardo W, Nobre M, Jatene F. A prática clínica baseada em evidências. Parte II Buscando as fontes de informação. *Rev Assoc Med Bras.* 2004; 50: 104-8.
- 206 Nobre M, Bernardo W, Jatene F. A prática clínica baseada em evidências. Parte III. Avaliação crítica das informações de pesquisas clínicas. *Rev Assoco Med Bras.* 2004; 50: 221-8.
- 207 Eggers M, Smith GD, Altman DG. Systematic Review in Health Care: Metanalysis in Context. BMJ Publishing Group. London: 2007.
- 208 Portney L, Watkins M. Foundations of clinical research Applications to practice. 3rd edn. New Jersey: Pearson Education 2009.

- 209 Leucht S, Kissling W, Davis J. How to read and understand and use systematic reviews and metanalysis. *Acta Psychiatr Scandinav*. 2009; 119: 443-50.
- 210 Lima M, Soares B, Bacalthuk J. Psiquiatria baseada em evidências. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000; 22: 142-6.
- 211 Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 2009.
- 212 Dialog. Dialog Data Star. http://www.datastarweb.com/. 2009.
- 213 BVS.Operadores booleanos. Disponível em http://portal.revistas.bvs.br/help/operadores.htm. 2010.
- 214 Weintraub I. The role of greyliterature in the sciences. http://library.brooklyn.cuny.edu/access/greyliter.htm. 2006.
- 215 Biblioteca do Instituto de Psiquiatria. Disponível em: http://www.bibliotecaipq.org.br/. 2009.
- 216 Gillings D, Koch G. The application of the principle of intention-to-treat to the analysis of clinical trials. *Drug Inf J.* 1991; 25: 411-24.
- 217 Atkins D. Clinical trials methodology: randomization, intention-to-treat, and random-effects regression. *Depress Anxiety*. 2009; 26: 697-700.
- 218 Leucht S, Engel R, Bauml J, Davis J. Is the superior efficacy of new generation antipsychotics an artifact of LOCF? *Schizophr Bull.* 2007; 33: 183-91.
- 219 Johnson B. Dstat 1.10. Software for metanalytic review of the literature. Lawrence Erlbaum Ass, EUA.
- 220 Cochrane Colaboration. Rev Man 5.0. Disponível em: http://www.cc-ims.net/revman. Acessado em: Agosto 2009.

- 221 Biostat, Inc. Comprehensive Metanalysis. Disponível em: http://www.meta-analysis.com. Acessado em: Agosto 2009.
- 222 The R Project for Statystical Computing. Disponível em: http://www.r-project.org/. Acessado em: Maio 2010.
- 223 Nakagawa S, Cuthill I. Effect size, confidence interval, and statistical significance: a practical guide for biologists. *Biol Rev.* 2007; 82: 591-605.
- 224 Justo L, Soares B, Calil H. Revisão sistemática, metanálise e medicina baseada em evidências: considerações conceituais. *J Bras Psiquiatr*. 2005; 54: 242-7.
- 225 Martinez E. Metanálise de ensaios clínicos controlados aleatorizados: aspectos quantitativos. *Medicina, Ribeirão Preto*. 2007; 40: 223-35.
- 226 Mazin S, Martinez E. Modelos estatísticos em metanálises. Sao Carlos: Universidade Federal de São Carlos 2009.
- 227 Huedo-Medina T, Sánchez-Meca J, Marín-Martinez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychological Methods*. 2006; 11: 193-206.
- 228 Bitter I, Dossenbach M, Brook S, Feldman P, Metcalfe A, Gagiano C, et al. Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 28: 173-80.
- 229 Conley R, Kelly D, Richardson C, Tamminga C, Jr WC. The Efficacy of High-Dose Olanzapine Versus Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Double-Blind, Crossover Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2003; 23: 668-71.
- 230 Moresco R, Cavallaro R, Messa C, Bravi D, Globbo C, Galli L, et al. Cerebral D2 and 5-HT2 receptor occupancy in schizophrenic patients treated with olanzapine or clozapine. *J Psychopharmacol*. 2004; 18: 355-65.
- 231 Tollefson G, Birkett M, Kiesler G, Wood A. Double-Blind Comparison of Olanzapine versus Clozapine in Schizophrenic Patients Clinically Eligible for Treatment with Clozapine. *Biol Psychiatry*. 2001; 49: 52-63.

- 232 Kelly L, Conley R, Richardson M, Tamminga A, Jr WC. Adverse effects and laboratory parameters of high dose olanzapine vs clozapina in treatment-resistant schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry*. 2003; 15: 181-86.
- 233 McCue R. Clozapine improves symptoms but not quality of life compared with other second-generation antipsychotics in people with treatment resistant schizophrenia. *Evid Based Mental Health*. 2005; 10: 57.
- 234 Dunayevich E, Chatterjee A. Risperidone and clozapine for treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1127.
- 235 Bondolfi G, Baumann P. Risperidone and clozapine for treatment-resistant schizophrenia. Reply. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1127-8.
- 236 Jayathilake K, Meltzer D, Small J, Meltzer J. Comparison of Clozapine and High Dose Olanzapine in Treatment Resistant Schizophrenia in a Double Blind, Randomized, 6 Month Clinical Trial. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30: S202.
- 237 Meltzer H. Olanzapine versus clozapine in treatment refractory schizophrenia. Disponível em: http://clinicaltrials.gov. Acesso em 01 Jun 2010. 2005.
- 238 Sacchetti E, Galluzzo A, Valsecchi P. Efficacy and safety of ziprasidone and clozapine in treatment refractory schizophrenic patients: results of a randomized, Double-blind, 18-week trial. *Eur Neurophychopharm*. 2006; 16: S374.
- 239 Sacchetti E, Galluzzo A, Valsecchi P. Comparative efficacy and safety of ziprasidone and clozapine in treatment refractory schizophrenic patients: results of a randomized, double-blind 18-week trial. Presented at 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association: Toronto, Canada, 2006.
- 240 Sacchetti E, Galluzo A, Valsecchi P, Romeo F, Gorini B, Warrington L. Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: The MOZART study. *Schizophr Res.* 2009; 113: 113-21.
- 241 Cheine M, Wahlbeck K, Tuisku K, Joffe G. Risperidone versus clozapine in the treatment of neuroleptic-refractory/intolerant schizophrenia patients: A

- single-blind, randomized trial. Preliminary report of an ongoing study. *Nord Psykiatr Tidsskr*. 1997; 51: 99.
- 242 Wahlbeck K, Cheine M, Tuisku K. Risperidone versus clozapine in treatment resistant schizophrenia: a randomised pilot trial. *Schizophr Res.* 2000; 41: 197.
- 243 Konrad C, Schormair C, Ophaus P. Clozapine verus risperidone in pharmaco-refractory schizophrenia: a preliminary report [abstract] *150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association*: San Diego, EUA 1997.
- 244 Konrad C, Schormair C, Knickelbein U. Risperidone and clozapine in pharmaco-resistant schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 1997; 30: 190.
- 245 Konrad C, Schormair C, Eikelmann B, Berger K, Rottmann P. Clozapine and risperidone in the treatment of therapy-resistant schizophrenia: a preliminary report on two ongoing clinical trials. 8th Congress of the Association of European Psychiatrists: Londres, Reino Unido 1996.
- 246 Volavka J, Czobor P, Sheitman B. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in refractory schizophrenia. *39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*: San Juan, Porto Rico 2000.
- 247 Citrome L, Volavka J, Czobor P. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. Apresentado no *156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association*, 2003 2003.
- 248 Bilder R, Goldman R, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on treatment-resistantpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychiatr* 2001; 11: S256.
- 249 Lindenmayer J, Iskander A, Park M, Apergi F, Czobor P, Smith R, et al. Clinical and neurocognitive effects of clozapine and risperidone in treatment-refractory schizophrenic. *J Clin Psychiatry*. 2001; 59: 521-7.
- 250 McGurk S, Goldman R, Carter C, Green M, Schooler N, Marder S, et al. A double-blind comparison of clozapine and risperidone on spatial working memory intreatment-resistant schizophrenia. 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology: San Juan, Porto Rico 2000.

- 251 Meltzer H. Suicide and schizophrenia: clozapine and the InterSePT study. *J ClinPsychiatry*. 1999; 60: 47-50.
- 252 Bondolfi. A randomised double-blind trial of risperidone versus clozapine for treatment-resistant chronic schizophrenia. *148th Annual Meeting of the American Psychiatric Association*: Miami, Estados Unidos 1995.
- 253 Bondolfi G, Baumann P, Patris M. A randomized double-blind trial of risperidone versus clozapine for treatment-resistant chronic schizophrenia. *Workshop on Critical Issue in the Treatment of Schizophrenia*: Florença, Itália 1995.
- 254 Bondolfi G, Baumann P, Patris M. A randomized double-blind trial of risperidone versus clozapine for treatment-resistant chronic schizophrenia. *8th European College of Neuropsychopharmacology Congress*: Veneza, Itália 1995 (a).
- 255 Bondolfi G, Baumann P, Patris M. A randomized double-blind trial of risperidone versus clozapine for treatment-resistant chronic schizophrenia 8th European College of Neuropsychopharmacology Congress: Veneza, Itália 1995 (b).
- 256 Beasley C, Beuzen J, Birkett M. Olanzapine versus clozapine: an international double-blind study in the treatment of patients with treatment-resistant schizophrenia. 39th Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit
 Boca Ratón, Estados Unidos 1999.
- 257 Beasley C, Beuzen J, Birkett M. Olanzapine versus clozapine: an international double-blind study of the treatment of resistant schizophrenia. *152th Annual Meeting of the American Psychiatric Association* Washington, Estados Unidos 1999.
- 258 Beuzen J, Wood A, Kiesler G. Olanzapine vs. clozapine: an international double-blind study in the treatment of patients with treatment-resistant schizophrenia. *11th World Congress of Psychiatry*: Hamburgo, Alemanha 1999.
- 259 Beuzen J, Birkett M, Kiesler G. An investigation of subgroug effects in a study of olanzapine versus clozapine in the treatment of resistant schizophrenic patients. 11th European College of Neuropsychopharmacology Congress: Paris, França 1998.

- 260 Breier A, Buchanan R, Kirkpatrick B, Davis O, Irish D, Summerfelt A, et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 20-26.
- 261 Lee M, Kwa JI, Jong IK. Clinical efficacy of clozapine in treatment-refractory schizophrenic patients. 8th European College of Neuropsychopharmacology Congress: Veneza, Itália 1995.
- 262 Litman R, Su T, Potter W, Hong W, Pickar D. Idaxozan and response to typical neuroleptics in treatment-resistant schizophrenia. Comparison with the atypical neuroleptic, clozapine. *Br J Psychiatry*. 1996; 168: 571-9.
- 263 Wardenier M, Sloof C, Arends J. Efficacy of risperidone, olanzapine and clozapine in the treatment of therapy resistant schizophrenia. *Acta Neuropsych*. 2000; 12: 183-92.
- 264 Chouinard G, Vainer J, Belanger M, Turnier L, Beaudry P, Roy J, et al. Risperidone and clozapine in the treatment of drug-resistant schizohrenia and neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1994; 18: 1129-41.
- 265 Cavallaro R, Brambilla P, Smeraldi E. The sequential treatment approach to resistant schizophrenia with risperidone and clozapine: results of an open study with follow up. *Hum Psychopharmacol.*. 1998; 13: 91-7.
- 266 Daniel D. Crossover comparison of risperidone and clozapine on clinical, cognitive, and side effect measures in treatment-resistant psychosis. 1994.
- 267 Li A, Yao J, Liao X. A controlled study of domestic aripiprazole and clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. *Med J Chin People's Health*. 2007; 19: 165-67.
- 268 Gao G, Li C. A comparative study of olanzapine versus clozapine in the treatment of treatment-resistant schizophrenia. *Shandong Jingshen Yixue*. 2006; 19: 96-7.
- 269 Yang Y. Control study of quetiapine and clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. *Pract J Cardiac Cerebral Pneumal and Vasc Dis.* 2006; 14: 276-7.

- 270 Gao J, Zhang W. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized controlled study. *J Clin Psychosom Dis.* 2006; 12: 346-7.
- 271 Liu Y. A comparative study of risperidone and clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. *J Heze Med Col.* 2005; 17: 13-14.
- 272 Tang B, Lu Z, Zhou Z. A control study of ziprasidone vs clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. *J ClinPsychosom Dis.* 2005; 11: 303-4.
- 273 Yang L, Li Z, Wang W. A controlled study of olanzapine and clozapine in refractory schizophrenia. *J Clin Psychosom Dis.* 2005; 11: 110-2.
- 274 Yang F, Li S, Zhang X. A randomized, open label and parallel-control study for the treatment of refractory schizophrenia with risperidone and clozapine. *Chinese New Drugs Journal*. 2005; 14: 610-3.
- 275 Yu J, Hao Z, Sun Y. Control study on quetiapine and clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. *J Clin Psychosom Dis*. 2005; 11: 31-2.
- 276 Zhang J, Zhu F, Shi X. Controlled study of risperidone versus clozapine in treatment of refractory schizophrenia with depressive symptoms. *J Clin Psychological Med* 2005; 15: 201-2.
- 277 Yang F, Yang Y, Zhang Z. Control study on quetiapine and clozapine in treatment of refractory schizophrenia. *Medical Journal of Chinese Peoples Health* 2004; 16: 12-3.
- 278 Zhu F, Lin R, Zhang J. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia:a randomized controlled study. *Shanghai Archives of Psychiatry* 2003; 15: 168-71.
- 279 Cao H, You H, Fan F. The control study of risperidone and clozapine for the treatment-resistant schizophrenia. *Chinese Journal of Medicine Research*. 2003; 3: 316-19.
- 280 Wang R, Geng Y, Pan D. A Comparative Trial of Efficacy of Risperidone vs Clozapine in Treatment of Refractory Schizophrehia. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*. 2002; 11: 230-31.

- 281 Wang R, Geng Y, Pan D. A comparative trial of efficacy of risperidone vs clozapine in treatment of refractory schizophrenia. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*. 2002; 11: 230-31.
- 282 Wang R, Geng Y, Pan D. A comparative trial on the efficacy of risperidone and clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Shandong Archives of Psychiatry*. 2002; 15: 221-22.
- 283 Yang F, Zhang C, Wang X. A comparative study of risperidone plus venlafaxine in the treatment of schizophrenic negative symptoms. *Health Psychology Journal*. 2005; 13: 170-72.

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

<u>Baixar</u>	livros	de	Adm	<u>inis</u>	tra	ção

Baixar livros de Agronomia

Baixar livros de Arquitetura

Baixar livros de Artes

Baixar livros de Astronomia

Baixar livros de Biologia Geral

Baixar livros de Ciência da Computação

Baixar livros de Ciência da Informação

Baixar livros de Ciência Política

Baixar livros de Ciências da Saúde

Baixar livros de Comunicação

Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE

Baixar livros de Defesa civil

Baixar livros de Direito

Baixar livros de Direitos humanos

Baixar livros de Economia

Baixar livros de Economia Doméstica

Baixar livros de Educação

Baixar livros de Educação - Trânsito

Baixar livros de Educação Física

Baixar livros de Engenharia Aeroespacial

Baixar livros de Farmácia

Baixar livros de Filosofia

Baixar livros de Física

Baixar livros de Geociências

Baixar livros de Geografia

Baixar livros de História

Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura

Baixar livros de Literatura de Cordel

Baixar livros de Literatura Infantil

Baixar livros de Matemática

Baixar livros de Medicina

Baixar livros de Medicina Veterinária

Baixar livros de Meio Ambiente

Baixar livros de Meteorologia

Baixar Monografias e TCC

Baixar livros Multidisciplinar

Baixar livros de Música

Baixar livros de Psicologia

Baixar livros de Química

Baixar livros de Saúde Coletiva

Baixar livros de Serviço Social

Baixar livros de Sociologia

Baixar livros de Teologia

Baixar livros de Trabalho

Baixar livros de Turismo