

EFICÁCIA, SEGURANÇA E EFETIVIDADE COMPARADA DE PALMITATO DE PALIPERIDONA E OUTROS ANTIPSICÓTICOS INJETÁVEIS DE EFEITO PROLONGADO PARA TRATAMENTO DE ESQUIZOFRENIA: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

EFFICACY, SAFETY AND EFFECTIVENESS IN THE REAL WORLD FOR PALIPERIDONE PALMITATE COMPARED TO THE OTHERS LONG ACTING INJECTABLE ANTIPSYCHOTICS FOR SCHIZOPHRENIA TREATMENT: RAPID REVIEW OF EVIDENCE

BARBOSA, Aurélio de Melo ¹
ARAÚJO, Wattusy Estefane Cunha de ²
PORTELA, Rafael Gonçalves ³

1. Fisioterapeuta, mestre, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista técnico na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (ESG/SES-GO), aurelio.barbosa@goias.gov.br.

2. Médica, especialista em clínica médica e cardiologia, docente na Faculdade de Medicina Alfredo Nasser, analista técnica na ESG/SES-GO, wattusy.araujo@goias.gov.br.

3. Médico, cirurgião oncologista e mastologista, Superintendência de Vigilância em Saúde/SES-GO, rafael.portela@goias.gov.br.

RESUMO

Tecnologia: Palmitato de Paliperidona (PP) é um antipsicótico injetáveis de efeito prolongado (AIEP). **Indicação:** Tratamento sintomático da esquizofrenia. **Objetivo:** Comparar a eficácia, segurança e efetividade terapêutica entre PP e outros AIEP para o tratamento de esquizofrenia em adultos. **Pergunta:** O PP é mais eficaz e seguro que os outros AIEP (Decanoato de Haloperidol, Enantato de Flufenazina, Decanoato de Zuclopentixol, Risperidona-IEP) para o tratamento sintomático de esquizofrenia em adultos? **Métodos:** Levantamento bibliográfico, com estratégias estruturadas de busca, na base de dados PUBMED. Foi feita avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos randomizados (ECR) e dos estudos observacionais de efetividade no mundo real (EOEMR) com as ferramentas *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR), *Delphi List* e *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS), respectivamente. **Resultados:** Foram selecionadas 3 RS, 1

ECR e 3 EOEMR. **Conclusão:** PP (de aplicação mensal) tem similar eficácia e segurança com a Risperidona-IEP para o tratamento de esquizofrenia, exceto que provoca menor incidência de sintomas extrapiramidais. PP e Decanoato de Haloperidol são similares na eficácia e segurança para o tratamento de esquizofrenia, inclusive no risco de sintomas extrapiramidais (discinesias tardias e parkinsonismo), exceto que PP tem menor incidência de acatisia. PP é similar aos outros AIEP nos vários desfechos de eficácia e segurança terapêutica, inclusive mortalidade.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Antipsicóticos. Resultado do Tratamento. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Paliperidone palmitate (PP) is a long-acting injectable (LAI) antipsychotics. **Indication:** Symptomatic treatment of schizophrenia. **Objective:** To compare the therapeutic efficacy, safety and effectiveness in the real world between PP and other LAI antipsychotics for the treatment of schizophrenia in adults. **Question:** Is PP more effective and safer than other LAI antipsychotics (Haloperidol Decanoate, Fluphenazine Enanthate, Zuclopentixol Decanoate, Risperidone-LAI), for the symptomatic treatment of schizophrenia? **Methods:** Bibliographic survey, with structured search strategies, in the PUBMED database. An evaluation was made of the methodological quality of systematic reviews (SR), randomized clinical trials (RCT) and observational studies (OS) of effectiveness in the real world with Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR), Delphi List and Newcastle-Ottawa Scale (NOS) tools, respectively. **Results:** 3 SR, 1 RCT and 3 OE were included. **Conclusion:** PP (monthly dose presentation) has similar efficacy and safety with Risperidone-LAI for the treatment of schizophrenia, except that it causes a lower incidence of extrapyramidal symptoms. PP and Haloperidol Decanoate are similar in efficacy and safety for the treatment of schizophrenia, including the risk of extra-pyramidal symptoms (tardive dyskinesias and parkinsonism), except that PP has a lower incidence of akathisia. PP has similar outcomes of efficacy and safety to the other LAI antipsychotics, including mortality risk.

Keywords: Schizophrenia. Antipsychotic Agents. Treatment Outcome. Systematic Review.

GLOSSÁRIO, SIGLAS E ABREVIATURAS

AIEP: antipsicótico(s) injetável(is) de efeito prolongado	HRa: Hazard Ratio adjusted ou razão de azar ajustada, risco relativo de sobrevivência ajustada.
AMSTAR: escala "Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews", para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas	IC95%: intervalo de confiança de 95%
APG: antipsicótico(s) de primeira geração (típico)	IEP: injetável(is) de efeito prolongado
APG-IEP: antipsicótico(s) de primeira geração (típico) injetável(is) de efeito prolongado	NOS: Escala "Newcastle-Ottawa Scale", para avaliação da qualidade de estudos observacionais
ASG: antipsicótico(s) de segunda geração (atípico)	OR: odds ratio ou razão de chances
ASG-IEP: antipsicótico(s) de segunda geração (atípico) injetável(is) de efeito prolongado	PCDT: Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
BVS: Biblioteca Virtual em Saúde	PUBMED: versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.
CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS.	RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
ECR: Ensaio(s) Clínico(s) Controlado(s) Randomizado(s)	RR: razão de risco ou risco relativo
EOEMR: estudos observacionais de efetividade no mundo real.	RS: revisão(ões) sistemática(s)
HR: Hazard ratio, risco relativo da ocorrência do evento em função do tempo. Probabilidade de algum participante que não teve o evento, tê-lo em um determinado momento.	SES-GO: Secretaria de Estado da Saúde de Goiás
	SUS: Sistema Único de Saúde

INTRODUÇÃO

Contexto

A esquizofrenia é um transtorno de saúde mental crônico e incapacitante, que acomete principalmente pessoas jovens, com grande potencial produtivo¹. Esquizofrênicos tem maior

mortalidade e menor expectativa de vida que pessoas mentalmente saudáveis². Esse transtorno tem tratamento sintomático com medicamentos antipsicóticos, como os agentes APG ou ASG³. Clinicamente, presume-se que ASG têm menores efeitos adversos extrapiramidais³.

É importante se considerar que cerca de 24 a 52% da população de pacientes esquizofrênicos não tem adequada adesão ao tratamento com antipsicóticos de uso oral, conforme a RS de Yaegashi et al.¹ (2020), o que gera uma grande necessidade epidemiológica por tratamentos com AIEP, visto que injeções são aplicadas a cada 2-4 semanas, geralmente no ato da consulta psiquiátrica. Inclusive, já existe um ASG de aplicação trimestral, o Invega® Trinza (Palmitato de Paliperidona).

O PCDT de esquizofrenia³ do SUS propõe que, na impossibilidade de adequada adesão ao uso oral de qualquer dos medicamentos antipsicóticos de uso oral, deve ser indicado um medicamento injetável de efeito prolongado (IEP), no caso o Decanoato de Haloperidol, que é um APG-IEP, para o tratamento da esquizofrenia. Para tratamento de efeitos adversos extrapiramidais provocados pelo Decanoato de Haloperidol, o PCDT propõe o uso associado de Biperideno ou Propranolol.

O PCDT³ não oferece outras alternativas terapêuticas ao Decanoato de Haloperidol, para casos de falha terapêutica ou para os casos de intolerância por efeitos extrapiramidais que já usaram Decanoato de Haloperidol associado Biperideno ou Propranolol. Todavia, no Brasil há outras 4 opções de antipsicóticos IEP⁴ registrados na ANVISA: Enantato de Flufenazina, um APG; Decanoato de Zuclopentixol, um APG; Risperidona-IEP, um ASG; e Palmitato de Paliperidona ("Invega Sustenna" com dose mensal e "Invega Trinza" com dose trimestral), um ASG.

Para o tratamento oral, o PCDT de Esquizofrenia³ propõe vários medicamentos antipsicóticos com forma de apresentação em cápsulas, comprimidos ou líquido. Em casos de falha terapêutica e intolerância devido a eventos adversos, há a proposição de várias substituições consecutivas, com relativa liberdade de escolha da droga pelo clínico prescritor, com opções de antipsicóticos de primeira e segunda geração. Ao contrário, o PCDT³ falha quando

considera o tratamento com medicamentos AIEP, pois oferece apenas uma única opção, e isto dificulta o manejo terapêutico daquela parte da população de pacientes que não tem adequada adesão ao tratamento oral.

Registro da tecnologia na ANVISA

O medicamento Palmitato de Paliperidona é um ASG-IEP. Para aplicação mensal, está registrado como: 1123633980138 Invega® Sustena TM 150 mg; 1123633980773 Invega® Sustena TM 100 mg; 1123633980103 Invega® Sustena TM 75 mg; 1123633980449 50 mg. Para aplicação trimestral, tem os registros: 1123633980162 Invega® Trinza 175 mg; 1123633980170 Invega® Trinza 263 mg; 1123633980189 Invega® Trinza; 1123633980197 Invega® Trinza 525 mg. Validade 31/05/2026.

Estágio de incorporação ao SUS

Um relatório de recomendação da CONITEC⁵, de Abril/2013, **recomendou a não incorporação** do medicamento Palmitato de Paliperidona para o tratamento da Esquizofrenia. O motivo: falta de provas científicas de superioridade em eficácia e segurança, quando comparado ao Decanoato de Haloperidol; alto custo; sem análise de custo-efetividade, custo-utilidade que demonstre vantagem na incorporação.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Há um PCDT³ do Ministério da Saúde para tratamento de esquizofrenia, no contexto do SUS, que inclui apenas um antipsicótico IEP (Decanoato de Haloperidol).

Objetivo

Comparar a eficácia, segurança e efetividade terapêutica entre Palmitato de Paliperidona e outros AIEP registrados no Brasil, especialmente o Decanoato de Haloperidol, que é disponível no SUS, para o tratamento de esquizofrenia em adultos, por meio de um estudo de revisão rápida de evidências para avaliação de tecnologias em saúde.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

O Palmitato de Paliperidona é mais eficaz e seguro que os outros antipsicóticos IEP, registrados na ANVISA, para o tratamento sintomático de esquizofrenia?

- **P (population – população):** Pacientes adultos com esquizofrenia.
- **I (intervetion – intervenção):** Palmitato de Paliperidona.
- **C (comparator – comparador):** Decanoato de Haloperidol (padronizado no SUS) e outros antipsicóticos IEP, com registro na ANVISA e não padronizados no SUS.
- **O (outcome – desfecho):** Eficácia (taxa de recaídas, falha terapêutica, mortalidade, melhora sintomática em sintomas positivos e negativos) e segurança (EA de efeito extrapiramidal, metabólico, hormonal, sexual, entre outros).
- **S (study – estudo):** RS de ECR e EOEMR

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Seguiu o protocolo proposto por Silva et al.⁶

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: estudos que avaliaram a eficácia e segurança, de forma comparativa, do tratamento com ASG-IEP ou APG-IEP para esquizofrenia, especificamente as RS de ECR e os EOEMR.

As RS deveriam ter sido publicadas o mais recente possível, incluírem o maior número de ECR disponíveis na literatura, sendo preferencial a autoria da Colaboração Cochrane (para garantir qualidade da RS). Para os EOEMR, ser uma coorte nacional ampla (*Nationwide cohort* com pacientes de todo um país ou grande região), para garantir grandes amostras, menores intervalos de confiança, maior confiabilidade estatística e capacidade de generalização das informações.

Levantamento bibliográfico

Foram realizados levantamentos bibliográficos na base de dados PUBMED, no mês de maio de 2020. Os resultados dos levantamentos estão disponíveis no quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégias de busca na base PUBMED	Resultados
systematic[sb] AND (long-acting injectable antipsychotics schizophrenia)	44
((Cohort Studies[MeSH Terms]) AND Schizophrenia[MeSH Terms]) AND Antipsychotic Agents[MeSH Terms]) AND long-acting injectable	157
((Follow-Up Studies[MeSH Terms]) AND Antipsychotic Agents[MeSH Terms]) AND Schizophrenia[MeSH Terms]) AND Long-acting injection	45

Seleção das evidências

A pesquisa recuperou 246 registros nas bases de dados consultadas. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas, para leitura completa do texto, 7 publicações.

Após a leitura integral dos textos completos, de maneira independente e cega, apenas 3 RS de ECR e 4 EOEMR foram selecionados, pois que atendiam aos critérios de inclusão.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando-se as ferramentas: *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR)⁷, versão 1, para as RS; e Newcastle-Ottawa Scale (NOS)⁸, para os EOEMR.

RESULTADOS

Análise das evidências disponíveis

Resumos com as principais características e informações das RS e EOEMR selecionados são apresentados nos quadros 2 e 3, respectivamente. A avaliação da qualidade das RS incluídas nesta revisão rápida está disponível no quadro 4. Dos EOEMR no quadro 3.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Zhao et al. ⁹
Objetivo	Avaliar a eficácia comparativa a longo prazo de medicamentos antipsicóticos.
Métodos	RS de 56 ECR, com n= 10.177 participantes, estudos com duração média de seguimento/ tratamento de 48 semanas (intervalo 4-156 semanas). Foi avaliada a qualidade dos estudos com <i>Risk of Bias</i> , da Cochrane. Fez meta-análise de rede, comparando os antipsicóticos entre si.
Conclusões	Palmitato de Paliperidona é similar aos outros APG-IEP e ASG-IEP, em termos de eficácia e segurança terapêutica. A maioria dos agentes antipsicóticos (inclusive os de uso oral) mostrou eficácia intermediária na prevenção de recaídas e as diferenças entre eles foram pequenas.
Limitações	Os estudos incluídos não eram perfeitamente compatíveis: intervalo de tempo de exposição ao tratamento variou de 1 mês a 2 anos, os critérios para 'recaída' variaram bastante entre os ECR e nem sempre foram comparados nas comparações relatadas. Metade dos antipsicóticos contavam com 3 ECR ou menos. Não foi possível considerar os efeitos potenciais de fatores clínicos como idade de início ou idade atual, anos de doença, taxas de internação hospitalar anterior, subtipos de diagnóstico, destaque de sintomas particulares, comprometimento cognitivo e social ou outras medidas funcionais, ou mesmo para comparar alterações nas escalas padronizadas de classificação de sintomas. Os indivíduos também tendem a ser mais aderentes em ensaios clínicos do que no mundo real, o que pode diminuir a diferença entre antipsicóticos orais e de ação prolongada. A maioria dos efeitos adversos relatados parece ter surgido de relatórios tipicamente passivos e incidentais, em vez de avaliações deliberadas, sistemáticas e guiadas por protocolo. Além disso, as descobertas sobre eventos adversos, como intolerância à glicose, hiperprolactinemia e tentativa de morte ou suicídio, precisam ser interpretadas com cautela, dada a quantidade limitada de evidências disponíveis.
Evidência	Qualidade moderada a alta – AMSTAR 10/11

Continua na próxima página...

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas (continuação).

Estudo	Sampson et al. ¹⁰
Objetivo	Examinar os efeitos da Risperidona-IEP para tratamento de esquizofrenia ou psicoses relacionadas em comparação com placebo, nenhum tratamento ou outro medicamento antipsicótico.
Métodos	RS de 12 estudos, com um total de 5723 participantes, com meta-análise dos resultados quantitativos. Para avaliação da qualidade das evidências, os revisores utilizaram as ferramentas <i>Risk of Bias</i> e <i>GRADE System (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation)</i> .
Conclusões	Palmitato de Paliperidona e Risperidona-IEP são similares em eficácia e segurança no tratamento de esquizofrenia, exceto que Palmitato de Paliperidona tem menos eventos adversos de sintomas extrapiramidais.
Limitações	A notificação de eventos adversos foi inconsistente entre os estudos incluídos; especificamente, não havia evidências de que os critérios utilizados para definir "eventos / efeitos adversos graves" fossem os mesmos de estudo para estudo. Isso dificulta a comparação desses resultados entre os estudos para produzir resultados generalizáveis. Os desenhos de estudos abertos (<i>open label</i>) estão associados a um alto risco de viés de desempenho; por meio do qual o conhecimento dos participantes sobre qual intervenção eles estão recebendo afeta sua resposta a ele. A maioria dos estudos nesta revisão utilizou esse desenho, resultando em risco generalizado de viés que pode prejudicar a qualidade da evidência. Ainda existe a possibilidade de existirem outros estudos não publicados sobre a intervenção, aos quais os autores da revisão não tiveram acesso.
Evidência	Qualidade alta – AMSTAR 11/11

Continua na próxima página...

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas (continuação).

Estudo	Kishi, Matsunaga & Iwata ²
Objetivo	Avaliar se os AIEP afetam a mortalidade de pacientes com esquizofrenia.

Métodos	RS de 52 ECR, com n= 17.146 participantes, estudos com duração média de seguimento/ tratamento de 48 semanas (intervalo 4-156 semanas). Foi avaliada a qualidade dos estudos com <i>Risk of Bias</i> , da Cochrane. Fez meta-análise dos dados quantitativos.
Conclusões	Os resultados sugerem que não há diferença significativa na mortalidade por todas as causas ou devido ao suicídio entre AIEP, placebo ou antipsicóticos de uso oral. Palmitato de Paliperidona tem mortalidade similar aos outros AIEP. Por outro lado, houve uma tendência modesta de redução da mortalidade no grupo combinado de AIEP em comparação com o placebo em 13 semanas.
Limitações	A maioria (71,2%) dos ECR incluídos foram patrocinados pela indústria. Os ECR são considerados eficazes na detecção de grandes efeitos em populações homogêneas. Porém, nos ECR, os pacientes que estão clinicamente comprometidos têm comorbidades psiquiátricas, incluindo dependência de substâncias, aqueles que são suicidas e que recebem diferentes medicações, são sistematicamente excluídos. Por isto os dados podem não refletir a efetividade clínica no mundo real. A duração dos estudos incluídos na meta-análise de LAI-APs versus placebo foi relativamente curta. Os estudos incluídos nas meta-análises diferiram quanto às características dos pacientes, que poderiam gerar heterogeneidade ao combinar dados. Foram encontrados 151 ECR de AIEP, mas foram incluídos apenas 52 ECR na meta-análise, porque os artigos de 99 ECR não incluíram nenhuma informação sobre a morte durante o estudo. Como os AIEP podem ser mais prejudiciais aos pacientes idosos do que os pacientes mais jovens, não houve ECR que incluísse apenas pacientes idosos. Não foi utilizada a base de dados EMBASE, havendo potencial viés de exclusão de estudos disponíveis na literatura internacional.
Evidência	Qualidade alta – AMSTAR 11/11

Quadro 3. Características dos EOEMR incluídos

Estudo	Stip & Lachaine ¹¹
Objetivo	Comparar a eficácia dos APG-IEP com os ASG-IEP na utilização e custos de recursos

	de saúde
Métodos	Coorte prospectiva com estudo espelho. Amostra representativa de pacientes recém-tratados com AIEP (n = 3957) que foram cobertos pelo RAMQ (Régie de l'assurance maladie du Québec ou Programa Universal de Cuidados de Saúde de Quebec) A data de início do acompanhamento foi definida como a data da primeira prescrição do AIEP, entre 1 de janeiro de 2008 e 31 de março de 2012. Foram colhidas informações sobre (a) a demografia e as características do paciente; (b) o medicamento do índice de características do tratamento, especialidade do principal prescritor, prescrições do LAI-AP; e (c) utilização de recursos de saúde e custos. Foi feita análise comparando informações do período de um ano antes do início do tratamento com AIEP e um ano depois.
Conclusões	O tratamento com um AIEP resultou em menor uso de recursos do sistema de assistência à saúde e, em geral, menores custos associados, por isto, os custos mais altos do tratamento medicamentoso foram compensados pelos menores custos de internação e ambulatório.
Limitações	Em Quebec, os médicos não precisam registrar um código da CID-9, e apenas um código pode ser gravado. Os critérios do DSM-5 são aplicados neste estudo, no entanto, os diagnósticos nem sempre foram bem registrados no banco de dados. Consequentemente, é provável que haja uma discrepância entre o melhor e mais preciso diagnóstico e o diagnóstico no conjunto de dados do RAMQ. Os custos diretos relatados eram estimativas elaboradas a partir dos custos diários médios relatados pela Associação Hospitalar de Québec. Os resultados são limitados às comparações de pacientes que foram previamente prescritos para uso de antipsicóticos orais antes do tratamento de AIEP, pois o mau resultado do tratamento com antipsicóticos orais é frequentemente seguido pelo tratamento com AIEP. Portanto, são necessários estudos futuros para examinar o tratamento combinado da antipsicóticos e AIEP em outros países. Além disso, este estudo não investigou e não explicou os motivos pelos quais os pacientes mais velhos receberam relativamente mais IAF-FGA do que os pacientes mais jovens. Isso pode ser considerado em pesquisas futuras, a fim de enriquecer as descobertas.
Evidência	Qualidade Boa (NOS 9 ★)

Continua na próxima página...

Quadro 3. Características dos EOEMR incluídos

Barbosa AM, Araújo WEC, Portela RG. Eficácia, segurança e efetividade comparada de Palmitato de Paliperidona e outros antipsicóticos injetáveis de efeito prolongado para tratamento de esquizofrenia: revisão rápida de evidências. Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública Goiás "Cândido Santiago". 2020;6(2):e70001.

Estudo	Tiihonen et al. ¹²
Objetivo	Estudar a eficácia de mundo real, comparando tratamentos antipsicóticos para pacientes com esquizofrenia.
Métodos	Foram incluídos os bancos de dados nacionais, coletados prospectivamente de 1 de julho de 2006 a 31 de dezembro de 2013, entre todos os pacientes na Suécia com diagnóstico de esquizofrenia que tinham entre 16 e 64 anos de idade em 2006 (n= 29 823 pacientes na coorte total prevalente; n= 4603 na coorte incidente de pacientes recém-diagnosticados). Análises intraindividuais foram usadas para análises primárias, nas quais cada indivíduo foi usado como seu próprio controle para eliminar o viés de seleção. Uma regressão multivariada de Cox foi usada para análises secundárias.
Conclusões	Clozapina e antipsicóticos IEP foram os tratamentos farmacológicos com as maiores taxas de prevenção de recaídas na esquizofrenia. Os AIEP reduzem o risco de falha de tratamento, mas não são diferentes entre si nas taxas de redução de risco.
Limitações	As análises intraindividuais ajustam-se às características relacionadas ao paciente que podem afetar a eficácia e a tolerabilidade do medicamento. Os estudos observacionais do tipo espelho também fazem isso, mas os pacientes mudam de formulações orais para AIEP (não vice-versa) e o efeito da ordem temporal não pode ser controlado. Como apenas aqueles que experimentam um evento adverso e apresentam variação na exposição são incluídos nas análises intraindividuais, também realizamos comparações entre indivíduos, incluindo todos os pacientes, o que revelou resultados semelhantes às análises primárias. O viés de sobrevivência foi eliminado pela restrição de análises secundárias a casos de incidentes. O uso de drogas foi modelado com o método de última geração para prescrições para períodos de uso de drogas (PRE2DUP), que descreve bem o uso real de drogas quando comparado ao uso relatado por entrevistas. Os resultados apresentados, sobre a eficácia comparativa de antipsicóticos específicos, podem ser generalizados apenas para populações brancas e países de alta renda nos quais todos os tratamentos antipsicóticos são reembolsados pelo estado.
Evidência	Qualidade Boa (NOS 9 ★)

Continua na próxima página...

Quadro 3. Características dos EOEMR incluídos

Estudo	Taipale, Mittendorfer-Rutz et al. ¹³
Objetivo	Estudar a mortalidade durante tratamentos antipsicóticos específicos em uma coorte nacional, incluindo também um grande número de pacientes do primeiro episódio psicótico para controlar o viés de sobrevivência.
Métodos	Foram incluídos os bancos de dados nacionais, coletados prospectivamente de 1 de julho de 2006 a 31 de dezembro de 2013, entre todos os pacientes na Suécia com diagnóstico de esquizofrenia que tinham entre 16 e 64 anos de idade em 2006 (n= 29 823 pacientes na coorte total prevalente; n= 4603 na coorte incidente de pacientes recém-diagnosticados). Análises intraindividuais foram usadas para análises primárias, nas quais cada indivíduo foi usado como seu próprio controle para eliminar o viés de seleção. Uma regressão multivariada de Cox foi usada para análises secundárias.
Conclusões	Entre os pacientes com esquizofrenia, o uso de AIEP está associado a um risco aproximadamente 30% menor de morte em comparação aos antipsicóticos orais. Os AIEP-SG e o aripiprazol oral estão associados à menor mortalidade. Palmitato de Paliperidona não tem diferença, estatisticamente significativa, dos outros agentes antipsicóticos IEP (exceto Enantato de Flufenazina), na redução da razão de risco ajustada de mortalidade.
Limitações	Apesar do ajuste para as covariáveis, todos os estudos observacionais apresentam confusão residual. No entanto, o ajuste para os efeitos de variáveis clínicas e sociodemográficas conhecidas indicou que pacientes em uso de mais antipsicóticos apresentam maior risco intrínseco de morte. Portanto, é provável que a confusão residual tenha diluído, em vez de exagerado, a diferença observada entre o uso e o não uso de antipsicóticos. Embora o período em de uso de antipsicóticos tenha sido comparado com o período de não uso, a maioria das pessoas teve períodos de uso de antipsicóticos e foi raro aquele que nunca usou. Assim, o tempo de não uso representa principalmente períodos de não tratamento dos usuários. O uso de lítio não foi considerado nas análises, embora possa ter efeitos antissuicidas. Os pacientes em uso de AIEP tiveram a maior taxa de internações psiquiátricas anteriores, tentativas de suicídio e abuso de substâncias que covariaram associados ao aumento do risco de morte. Isso sugere que a superioridade das AIEP sobre os orais teria sido ainda mais robusta se a confusão residual pudesse ser totalmente eliminada.
Evidência	Qualidade Boa (NOS 9 ★)

Continua na próxima página...

Quadro 3. Características dos EOEMR incluídos

Estudo	Taipale, Mehtälä et al. ¹⁴
Objetivo	Investigar o risco de hospitalização psiquiátrica e por todas as causas associada ao uso de antipsicóticos em uma coorte nacional de pessoas com esquizofrenia com acompanhamento de até 20 anos.
Métodos	EOEMR, análise de registros de sistema de saúde, coorte nacional finlandesa com 62250 esquizofrênicos, sendo 8719 pessoas recém diagnosticadas, seguidos de 1996 a 2015 (seguimento: mediana = 14,1 anos, 1º quartil = 6,9 anos, 3º quartil = 20,0 anos, máximo = 20 anos), houve uma análise espelho (o indivíduo é seu próprio controle), comparando o uso de antipsicótico ao não uso.
Conclusões	Clozapina e AIEP foram associados ao menor risco de hospitalização por todas as causas na coorte total e no grupo recém-diagnosticado. Clozapina e AIEP são os tratamentos mais eficazes na prevenção de internações psiquiátricas e hospitalizações por todas as causas entre pacientes crônicos e com primeiro episódio com esquizofrenia. Não há diferenças nas razões de risco de internações psiquiátricas e hospitalizações por todas as causas entre os diversos AIEPs.
Limitações	Os registros utilizados carecem de dados sobre resultados clinicamente importantes. Questões importantes como qualidade de vida deveriam ter sido avaliadas. As medidas de resultados deste estudo foram relacionadas apenas às hospitalizações como marcadores da eficácia geral da farmacoterapia.
Evidência	Qualidade Boa (NOS 9 ★)

Quadro 4. Avaliação da qualidade das RS incluídas

Revisão sistemática	AMSTAR Item											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	#Sim
Zhao et al. ⁹	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	10
Sampson et al. ¹⁰	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11

Kishi, Matsunaga & Iwata ²	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
---------------------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Legenda: N: não; NA: não se aplica; S: sim. # Sim: número de sim.

Quadro 5. Avaliação da qualidade dos EOEMR incluídos

Estudo observacionais de efetividade no mundo real	NOS – Item									Qualidade da evidência
	Seleção				Comparabilidade	Desfecho ou Exposição			# ★	
	1	2	3	4	1	1	2	3		
Stip & Lachaine ¹¹	★	★	★	★	★★	★	★	★	9	Boa
Tiihonen et al. ¹²	★	★	★	★	★★	★	★	★	9	Boa
Taipale, Mittendorfer-Rutz et al. ¹³	★	★	★	★	★★	★	★	★	9	Boa
Taipale, Mehtälä et al. ¹⁴	★	★	★	★	★★	★	★	★	9	Boa

Legenda:

★: número de estrelas.

Qualidade boa: 3 ou 4 estrelas no domínio de seleção E 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade E 2 ou 3 estrelas no domínio de desfecho/exposição.

Qualidade razoável: 2 estrelas no domínio de seleção E 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade E 2 ou 3 estrelas no domínio de desfecho/exposição.

Qualidade pobre: 0 ou 1 estrela no domínio de seleção OU 0 estrelas no domínio de comparabilidade OU 0 ou 1 estrelas no domínio de desfecho/exposição.

DISCUSSÃO

Síntese dos resultados

Em uma RS⁹ de 2016, que incluiu estudos de 10.177 participantes em 56 ECR com duração média de tratamento de 48 semanas (intervalo 4-156 semanas), foram realizadas várias comparações de Palmitato de Paliperidona com outros antipsicóticos de primeira e segunda geração, orais e IEP, através de meta-análise de rede. Nas análises pareadas, não houve diferenças estatisticamente significativas nas taxas (*Odds-ratio* ou razão de chances) de recaída (principal desfecho de eficácia) entre Palmitato de Paliperidona e antipsicóticos orais (Aripiprazol, Clorpromazina, Haloperidol, Olanzapina, Paliperidona, Quetiapina, Risperidona e Ziprasidona), APG-IEP (Decanoato de Haloperidol, Enantato de Flufenazina,

Decanoato de Zuclopentixol) e ASG-IEP (Risperidona-IEP). Igualmente, nas taxas de descontinuação por todos os motivos (desfecho de segurança), o Palmitato de Paliperidona não era estatisticamente diferente dos antipsicóticos orais, APG-IEP ou ASG-IEP. Em geral, os antipsicóticos IEP tendiam a ser mais tolerados que os orais, mas as diferenças entre eles não eram estatisticamente significativas.

Na supracitada RS⁹, não houve diferenças estatisticamente significativas nas taxas de *Odds-ratio* de sintomas extrapiramidais (desfecho de segurança) entre Palmitato de Paliperidona e alguns antipsicóticos orais (Aripiprazol, Clorpromazina, Haloperidol, Paliperidona, Quetiapina, Risperidona e Ziprasidona) ou IEP (Enantato de Flufenazina, Decanoato de Zuclopentixol e Risperidona-IEP). Palmitato de Paliperidona tinha maiores taxas de *Odds-ratio* de sintomas extrapiramidais que os antipsicóticos orais Olanzapina e Quetiapina, mas menores taxas que o Decanoato de Haloperidol. A Olanzapina foi associada a menor chance de sintomas extrapiramidais que outros agentes, exceto Aripiprazol, Quetiapina e Decanoato de Zuclopentixol. A Quetiapina apresentou menor chance de sintomas extrapiramidais que o Enantato de Flufenazina, Haloperidol, Decanoato de Haloperidol, Paliperidona, Palmitato de Paliperidona e ziprasidona. Risperidona oral tinha menor chance de sintomas extrapiramidais que Enantato de Flufenazina, Haloperidol e Decanoato de Haloperidol. Risperidona-IEP apresentou menor chance de sintomas extrapiramidais que o Decanoato de Haloperidol.

Ainda, na RS⁹, não houve diferenças estatisticamente significativas nas chances de ganho de peso entre Palmitato de Paliperidona e antipsicóticos orais (Aripiprazol, Clorpromazina, Haloperidol, Olanzapina, Paliperidona, Quetiapina, Risperidona e Ziprasidona) ou IEP (Decanoato de Haloperidol e Risperidona-IEP). Também o Decanoato de Haloperidol e Risperidona não diferiam entre si ou com Aripiprazol, Clorpromazina, Haloperidol, Olanzapina, Paliperidona, Quetiapina, Risperidona e Ziprasidona. Olanzapina produziu significativamente mais ganho de peso do que Haloperidol, Quetiapina, Risperidona, Ziprasidona e placebo. A Ziprasidona foi associada a menor ganho de peso que Quetiapina e a Risperidona. Haloperidol, Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidona e o Palmitato de Paliperidona não foram associados a uma razão de chances mais alta de intolerância à glicose do que o placebo ou quando comparados entre si. Aripiprazol, Paliperidona e Palmitato de Paliperidona

não levaram a mais hiperprolactinemia que o placebo, enquanto a Risperidona e a Risperidona injetável produziram hiperprolactinemia com mais frequência do que Haloperidol, Olanzapina, Quetiapina ou Ziprasidona. Além disso, não foram encontradas diferenças nas taxas de morte ou tentativa de suicídio entre antipsicóticos e placebo ou antipsicóticos entre si.

O risco de viés dos ECR incluídos na RS⁹ supramencionada, com a avaliação feita com o instrumento *Risk Of Bias* da Cochrane, variou de baixo a alto. Porém não houve avaliação da qualidade do corpo de evidências pelo GRADE. **As evidências disponíveis na RS⁹ sugerem que Palmitato de Paliperidona é similar aos outros APG-IEP e ASG-IEP, em termos de eficácia e segurança terapêutica (grau B para a prática baseada em evidências).**

Em RS¹⁰ da Cochrane de 2016, que comparou a Risperidona-IEP ao Palmitato de Paliperidona, as taxas de recaída não foram relatadas. As taxas de resposta usando PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), de aumento de peso, de eventos adversos relacionados à prolactina e de eventos adversos relacionados à glicose foram semelhantes entre Risperidona-IEP e Palmitato de Paliperidona. Menos pessoas no grupo tratado com Risperidona-IEP abandonaram o estudo precocemente devido à falta de eficácia (longo prazo: 1 ECR, n = 749, RR 0,60 [0,45; 0,81] IC95%, evidência de baixa qualidade), mas mais pessoas tratadas com Risperidona-IEP exigiram o uso de medicação para controle de sintomas extrapiramidais (2 ensaios clínicos randomizados, n = 1666, RR 1,46 [1,18; 1,80] IC95%, evidência de qualidade moderada). **As evidências disponíveis na RS¹⁰ indicam que Palmitato de Paliperidona e Risperidona-IEP são similares em eficácia e segurança no tratamento de esquizofrenia, exceto que Palmitato de Paliperidona tem menos eventos adversos de sintomas extrapiramidais (grau A para a prática baseada em evidências).**

Em uma RS², os diversos APG-IEP (Decanoato de Haloperidol, Enantato de Flufenazina, Decanoato de Zuclopentixol) e ASG-IEP (Risperidona e Palmitato de Paliperidona), inclusive os não autorizados pela ANVISA (Aripiprazol, Flupentixol e Perfenazina) foram comparados entre si no desfecho de mortalidade. As metanálises das comparações pareadas os diversos antipsicóticos injetáveis de efeito prolongado não exibiram diferenças significativas nas taxas

de morte por todas as causas e de suicídio. Também não houve diferenças na incidência de morte por todas as causas quando se compara Palmitato de Paliperidona com os outros antipsicóticos injetáveis agrupados ou quando se compara antipsicóticos típicos e atípicos. Aproximadamente 80% dos 11 ECR tinham risco moderado ou baixo de viés, em avaliação com o instrumento *Risk Of Bias* da Cochrane. Não houve avaliação da qualidade do corpo de evidências pelo GRADE. **Conforme as evidências sumarizadas na RS², assume-se que Palmitato de Paliperidona tem mortalidade similar aos outros antipsicóticos IEP (grau A para a prática baseada em evidências).**

No estudo¹¹ da efetividade de mundo real com uma coorte de Quebec, Canadá, de uma base de dados com 3957 pacientes atendidos no RAMQ (*Régie de l'assurance maladie du Québec* ou Programa Universal de Cuidados de Saúde de Quebec). Essa coorte incluía pessoas com esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo e outros transtornos psiquiátricos, sendo o paciente o seu próprio controle, comparando o ano prévio sem medicação e o ano posterior ao início do antipsicótico IEP. O estudo diferenciou dois grupos: 1) usuários APG-IEP e 2) usuários ASG-IEP. Entre esquizofrênicos, havia uso de: Risperidona-IEP (38,8%), Decanoato de Zuclopentixol (17,8%), Enantato de Flufenazina (17,7%), Decanoato de Haloperidol (10,1%), Palmitato de Paliperidona (10,1%) e Decanoato de Flupentixol (5,6%). Os pacientes mais jovens tendiam receber prescrição mais de ASG-IEP que de APG-IEP, com diferença estatística significativa. Pacientes com idade maior que 40 anos tinham mais prescrição de APG-IEP que de ASG-IEP, com diferença estatística significativa. A taxa de prescrição por clínicos gerais de APG-IEP era maior que de ASG-IEP (20% versus 13%, $p = 0.00$). Já a taxa de prescrição de ASG-IEP por psiquiatras era maior que de APG-IEP (86,6% versus 79,5%, $p = 0.00$). O número médio de dias de hospitalização por ano foi reduzido em 31,5 dias no grupo APG-IEP, de uma média (desvio padrão) de 46,7 (68,9) dias por ano para 15,2 (36,9) dias por ano. No grupo ASG-IEP, a redução foi de 38,8 dias de hospitalização por ano, diminuindo de 58,3 (63,6) para 19,5 (43,3) dias por ano. A frequência de hospitalizações anuais decresceu 0,9 no grupo APG-IEP, de uma média (desvio padrão) de 1,8 (2,5) para 0,9 (2,0) hospitalizações anuais. No grupo ASG-IEP, a redução foi de 1,2 hospitalizações anuais, diminuindo de 2,1 (2,1) para 0,9 (1,5). A economia de custos foi de, aproximadamente,

31.924 dólares canadenses (equivalente a 24.897 dólares americanos) no grupo APG-IEP e de 35.100 dólares canadenses (equivalente a 27.374 dólares americanos) no grupo ASG-IEP. Os autores do estudo¹¹ concluem que, para os usuários de medicação antipsicótica de Quebec, **o início de um AIEP resultou em menor uso de recursos do sistema de assistência à saúde e, em geral, menores custos associados**, por isto, os custos mais altos do tratamento medicamentoso foram compensados pelos menores custos de internação e ambulatório. Ressalta-se que os autores do estudo¹¹ não apresentaram os custos da compra dos medicamentos, portanto essa última afirmação não pode ser verificada.

No estudo¹² da efetividade de mundo real com uma coorte nacional da Suécia de 29.823 pacientes (4603 recém diagnosticados com esquizofrenia), cada participante foi comparado consigo mesmo (análise espelho), em um seguimento em média de 5,7 anos. Medicamentos antipsicóticos IEP foram associados a um risco substancialmente menor de reinternação em comparação com formulações orais equivalentes (HRa= 0,78 [0,72; 0,84] IC95% na coorte total; HRa = 0,68 [0,53; 0,86] IC95% na coorte de recém diagnosticados). A clozapina (HRa= 0,58 [0,53; 0,63] IC95%) e todos os medicamentos antipsicóticos IEP (HRa variando de 0,65 a 0,80) foram associados às menores taxas de falha do tratamento (hospitalização psiquiátrica, descontinuação ou mudança de antipsicótico, morte) em comparação com o medicamento mais utilizado, a olanzapina oral. Os resultados de várias análises de sensibilidade foram consistentes com os das análises primárias. **Clozapina e antipsicóticos IEP foram os tratamentos farmacológicos com as maiores taxas de prevenção de recaídas na esquizofrenia.** Considerando que os limites inferior e superior dos intervalos de confiança das taxas de HRa dos diversos antipsicóticos IEP se interpenetram, não há diferenças estatísticas significativas nesses valores de HRa para falha de tratamento entre os diversos antipsicóticos IEP, quando comparados à Olanzapina oral. **Isto sugere que todos os antipsicóticos IEP reduzem o risco de falha de tratamento, mas não são diferentes entre si nas taxas de redução de risco.**

Nesse mesmo estudo¹², o risco de reinternação hospitalar psiquiátrica de antipsicóticos IEP ou de uso oral, quando comparado com o não uso de medicamentos antipsicóticos, foi menor com Palmitato de Paliperidona (HRa= 0,51 [0,41; 0,64] IC 95%), Decanoato de Zuclopentixol

(HRa= 0,53 [0,48; 0,57] IC 95%), Clozapina oral (HRa= 0,53 [0,48; 0,58] IC 95%), Perfenazina-IEP (HRa= 0,58 [0,52; 0,65] IC95%), Olanzapina-IEP (HRa= 0,58 [0,44; 0,77] IC 95%), Risperidona-IEP (HRa= 0,61 [0,55; 0,68] IC 95%), Olanzapina oral (HRa= 0,63 [0,59; 0,68] IC 95%), Decanoato de Haloperidol (HRa= 0,64 [0,56; 0,73] IC 95%), Enantato de Flufenazina (HRa= 0,86 [0,35; 2,08] IC 95%). Observa-se, por meio dos valores de intervalo de confiança que se interpenetram, que não há diferenças estatísticas significativas nos valores de HRa para reinternação hospitalar psiquiátrica entre Palmitato de Paliperidona e os de outros antipsicóticos IEP (Decanoato de Zuclopentixol, Risperidona-IEP e Decanoato de Haloperidol). **Possivelmente, esses ASG-IEP e APG-IEP reduzem o risco de reinternação hospitalar psiquiátrica, mas não diferem entre si nas taxas de redução de risco.**

Em uma outra publicação¹³ do mesmo estudo da efetividade de mundo real com a coorte sueca, foi analisada a mortalidade. A mortalidade cumulativa (seguimento médio de 5,7 anos e máximo de 7,5 anos) observada foi: durante uso de ASG-IEP foi de 7,5%, de APG-IEP foi de 8,5%, de ASG de uso oral com 12,2% de mortalidade, de APG de uso oral com 12,3%, e durante não uso de antipsicóticos foi de 15,2%. A razão de risco ajustada de mortalidade no uso de antipsicótico, quando comparado ao não uso, foi: para ASG-IEP, HRa= 0,38 [0,30; 0,47] IC95%; para APG-IEP, HRa= 0,52 [0,45; 0,60] IC95%; para ASG uso oral, HRa= 0,58 [0,52; 0,65] IC95%; para APG uso oral, HRa= 0,75 [0,66; 0,85] IC95%. Em comparação ao uso de ASG-IEP, o risco de mortalidade para APG-IEP foi HRa= 1,37 [1,01; 1,86] IC95%, para ASG de uso oral foi HRa= 1,52 [1,13; 2,05] IC95%, para APG de uso oral foi de HRa= 1,83 [1,33; 2,50] IC95% e para não uso de antipsicóticos foi de HRa= 3,39 [2,53; 4,56] IC95%. Na comparação pareada, o grupo de antipsicóticos IEP foi associado a uma mortalidade 33% menor do que o grupo dos orais equivalentes, com HRa= 0,67 [0,56; 0,80] IC95%.

Conforme o estudo¹³, em relação ao uso de antipsicóticos específicos, quando comparado ao não uso, a razão de risco ajustada de mortalidade foi: para Palmitato de Paliperidona, HRa= 0,11 [0,03; 0,43] IC95%; Aripiprazol oral, HRa= 0,22 [0,15; 0,34] IC95%; Risperidona-IEP, HRa= 0,31 [0,23; 0,43]; Decanoato de Haloperidol, HRa= 0,36 [0,26; 0,51] IC95%;

Decanoato de Zuclopentixol, $HRa = 0,40 [0,32; 0,60]$ IC95%; Enantato de Flufenazina, $HRa = 0,83 [0,49; 1,43]$ IC95%. Quando se observa os limites inferior e superior dos intervalos de confiança, para verificar se há diferenças estatísticas significativas entre essas razões de risco ajustadas, Palmitato de Paliperidona tinha diferença significativa apenas de Clozapina oral, Haloperidol oral e Enantato de Flufenazina. Assim, **Palmitato de Paliperidona não tem diferença, estatisticamente significativa, dos outros agentes antipsicóticos IEP (exceto Enantato de Flufenazina), na redução da razão de risco ajustada de mortalidade.**

Num estudo¹⁴ de efetividade no mundo real com uma coorte nacional finlandesa, em registros com 62250 esquizofrênicos, sendo 8719 pessoas recém diagnosticadas, seguidos de 1996 a 2015 (seguimento: mediana = 14,1 anos, 1º quartil = 6,9 anos, 3º quartil = 20,0 anos, máximo = 20 anos), houve uma análise espelho (o indivíduo é seu próprio controle), comparando o uso de antipsicótico ao não uso. Na coorte total, a razão de risco ajustada para reinternação hospitalar psiquiátrica era: Olanzapina-IEP, $HRa = 0,46 [0,36; 0,61]$ IC95%; Clozapina oral, $HRa = 0,51 [0,49; 0,53]$ IC95%; Palmitato de Paliperidona, $HRa = 0,51 [0,40; 0,66]$ IC95%; Enantato de Flufenazina, $HRa = 0,55 [0,44; 0,69]$ IC95%; Decanoato de Zuclopentixol, $HRa = 0,57 [0,54; 0,61]$ IC95%; Risperidona-IEP, $HRa = 0,60 [0,56; 0,64]$ IC95%; Decanoato de Haloperidol, $HRa = 0,63 [0,57; 0,69]$ IC95%. Entre os pacientes recém diagnosticados, a razão de risco ajustada para reinternação hospitalar psiquiátrica era: Decanoato de Flupentixol, $HRa = 0,24 [0,12; 0,49]$ IC95%; Olanzapina-IEP, $HRa = 0,26 [0,16; 0,44]$ IC95%; Decanoato de Perfenazina, $HRa = 0,39 [0,31; 0,50]$ IC95%; Clozapina oral, $HRa = 0,39 [0,31; 0,50]$ IC95%; Enantato de Flufenazina, $HRa = 0,45 [0,21; 0,97]$ IC95%; Palmitato de Paliperidona, $HRa = 0,45 [0,26; 0,78]$ IC95%; Decanoato de Zuclopentixol, $HRa = 0,48 [0,39; 0,61]$ IC95%; Risperidona-IEP, $HRa = 0,48 [0,42; 0,56]$ IC95%; Decanoato de Haloperidol, $HRa = 0,69 [0,48; 1,00]$ IC95%. Não há diferenças estatísticas significativas nas razões de risco de internações psiquiátricas e de hospitalizações por todas as causas entre os diversos AIEPs, conforme demonstram os intervalos de confiança. **Clozapina e AIEP foram associados ao menor risco de hospitalização por todas as causas na coorte total e no grupo recém-diagnosticado. Clozapina e AIEP são os tratamentos mais eficazes na prevenção de internações psiquiátricas e hospitalizações por todas as causas entre pacientes crônicos e**

com primeiro episódio com esquizofrenia. Aparentemente, os AIEP não diferem entre si nesses desfechos.

CONCLUSÃO

Em resumo, as evidências de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (Grau A e B para a prática baseada em evidências) demonstram que:

- Palmitato de Paliperidona (mensal) é tão eficaz e seguro quanto a Risperidona-IEP para o tratamento de esquizofrenia, exceto que provoca menor taxa de sintomas extrapiramidais (efeitos adversos);
- Palmitato de Paliperidona é similar aos outros APG-IEP e ASG-IEP nos vários desfechos de eficácia e segurança terapêutica;
- Palmitato de Paliperidona tem mortalidade similar à de outros antipsicóticos IEP;
- Palmitato de Paliperidona e Decanoato de Haloperidol são similares nos desfechos de eficácia e segurança para o tratamento de esquizofrenia, inclusive no risco de eventos adversos de sintomas extrapiramidais do tipo discinesias tardias e parkinsonismo, exceto que Palmitato de Paliperidona tem menor incidência de acatisia.

Os estudos observacionais de efetividade clínica no mundo real de países escandinavos e do Canadá (Grau B para a prática baseada em evidências) indicam que:

- Clozapina e antipsicóticos IEP foram os tratamentos medicamentosos com as maiores taxas de prevenção de recaídas na esquizofrenia;
- Os vários ASG-IEP e APG-IEP reduzem o risco de falha de tratamento, mas não são diferentes entre si nas taxas de redução de risco;
- Os diversos ASG-IEP e APG-IEP reduzem o risco de reinternação hospitalar psiquiátrica e hospitalização por qualquer causa, mas não diferem entre si nas taxas de redução de risco;
- Palmitato de Paliperidona não tem diferença, estatisticamente significativa, dos outros agentes AIEP, na redução do risco de mortalidade.

Portanto, as evidências disponíveis sugerem que Palmitato de Paliperidona não é mais eficaz e

seguro que os outros antipsicóticos IEP, registrados na ANVISA, para o tratamento sintomático de esquizofrenia. Assim, Palmitato de Paliperidona não é clinicamente mais vantajoso que Decanoato de Haloperidol (tecnologia disponível no SUS) ou outros ASG-IEP e APG-IEP (ainda não incorporados).

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Aurélino não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Wattusy não tem vínculo com indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Rafael não tem vínculo com indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Yaegashi H, Kirino S, Remington G, Misawa F, Takeuchi H. Adherence to Oral Antipsychotics Measured by Electronic Adherence Monitoring in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2020;Epub ahead.
2. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Mortality Risk Associated with Long-acting Injectable Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull* [Internet]. 2016 [cited 2020 May 7];42(6):1438–45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5049525/>
3. Picon PD, Gadelha MIP, Alexandre RF. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esquizofrenia [Internet]. Brasília; 2013 [cited 2020 May 6]. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>
4. Palmeira L. Manual de psicoeducação para profissionais de saúde mental que tratam pessoas com esquizofrenia [Internet]. São Paulo: Planmark; 2018. 52 p. Available from: <http://entendendoaesquizofrenia.com.br/website/wp-content/uploads/2018/12/Psicoeducacao-para-profissionais-da-saude-mental.pdf>
5. CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Palmitato de paliperidona para o tratamento de Esquizofrenia [Internet]. Brasília; 2013. Available from: <http://www.conitec.gov.br/images/Incorporados/PalmitatodePaliperidona-final.pdf>

6. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884121>
7. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7.
8. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa Hospital Research Institute. 2019 [cited 2020 May 14]. p. 1. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
9. Zhao YJ, Lin L, Teng M, Khoo AL, Soh LB, Furukawa TA, et al. Long-term antipsychotic treatment in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BJPsych Open* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 May 12];2(1):59–66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4995551/>
10. Sampson S, Hosalli P, Furtado VA, Davis JM. Risperidone (depot) for schizophrenia [Internet]. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016 [cited 2020 May 12]. p. 176. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004161.pub2/epdf/full>
11. Stip E, Lachaine J. Real-world effectiveness of long-acting antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 3957 patients with schizophrenia, schizoaffective disorder and other diagnoses in Quebec. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 May 13];8(11):287–301. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6180377/>
12. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jendenius E, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jul 1;74(7):686–93.
13. Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2020 May 13];197:274–80. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996417307624?via%3Dihub>
14. Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, Tiihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia - A nationwide study with 20-year follow-up. *Schizophr Bull* [Internet]. 2018 [cited 2020 May 15];44(6):1381–7.

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6192491/>