

## **EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ARIPIRAZOL COMPARADO AOS ANTIPSICÓTICOS DISPONÍVEIS NO SUS PARA TRATAMENTO DE ESQUIZOFRENIA EM ADULTOS: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS**

**COMPARED EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ARIPIRAZOL AND ANTIPSYCHOTICS AVAILABLE ON BRAZILIAN PUBLIC HEALTH SYSTEM FOR TREATMENT OF SCHIZOPHRENIC ADULTS: A RAPID REVIEW OF EVIDENCE**

**BARBOSA, Aurélio de Melo<sup>1</sup>**  
**PORTELA, Rafael Gonçalves<sup>2</sup>**

1 - Fisioterapeuta, mestre, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG) e analista técnico no Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Escola de Saúde de Goiás "Cândido Santiago"/Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (NATS/ESG/SES-GO), [aurelio.barbosa@goias.gov.br](mailto:aurelio.barbosa@goias.gov.br).

2 - Médico, cirurgião oncológico e mastologista, Superintendência de Vigilância em Saúde da SES-GO, [rafagortela@hotmail.com](mailto:rafagortela@hotmail.com).

### **RESUMO**

**Tecnologia:** Aripiprazol, antipsicóticos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS).

**Indicação:** Tratamento da esquizofrenia em adultos. **Pergunta:** O Aripiprazol é mais eficaz e seguro para promover controle sintomático, que os antipsicóticos disponíveis no SUS?

**Métodos:** Levantamento bibliográfico foi realizado em bases de dados PUBMED, com estratégias estruturadas de busca, e a qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com a ferramenta AMSTAR II. **Resultados:** Foram identificados 109 resumos de revisões sistemáticas. Após leitura dos mesmos, foram selecionadas 2 revisões sistemáticas.

**Conclusão:** Aripiprazol tem eficácia e segurança similar à Ziprasidona e Haloperidol, mas eficácia semelhante e maior segurança metabólica que a Quetiapina, Olanzapina, Clozapina e Risperidona. Ziprasidona apresenta vantagem sobre o Aripiprazol, pois tem menor risco de efeito colateral de mudanças na função sexual. Considerando que o perfil de eficácia e segurança do Aripiprazol é muito parecido com o dos outros antipsicóticos disponíveis no SUS, com mínimas diferenças, e seu custo de tratamento é inferior ao da Ziprasidona e Quetiapina, essa droga poderia estar disponível no SUS.

**Palavras-chave:** Aripiprazol. Esquizofrenia. Resultado do Tratamento. Pesquisa Comparativa da Efetividade. Revisão Sistemática.

## ABSTRACT

**Technology:** Aripiprazole, antipsychotics available in the Brazilian Public Health System (BPHS). **Indication:** Treatment of schizophrenia in adults. **Question:** Is Aripiprazole more effective and safer to promote symptomatic control than antipsychotics available in BPHS? **Methods:** A bibliographic survey was carried out in PUBMED databases, with structured search strategies, and the methodological quality of systematic reviews was assessed using the AMSTAR II tool. **Results:** 109 abstracts of systematic reviews were identified. After reading them, 2 systematic reviews were selected. **Conclusion:** Aripiprazole has identical effectiveness and safety to Ziprasidone and Haloperidol, but similar efficacy and greater safety than Quetiapine, Olanzapine, Clozapine and Risperidone. Ziprasidone has an advantage over Aripiprazole as it has a lower risk of side effects of changes in sexual function. Since the Aripiprazole's effectiveness and safety profile is very similar to profile of others antipsychotics available in BPHS, with minimal differences, and it has cost lower than Ziprasidone and Quetiapine, this drug could be available in BPHS.

**Keywords:** Aripiprazole. Schizophrenia. Treatment Outcome. Comparative Effectiveness Research. Systematic Review.

## GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

**AMSTAR-2:** escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2, para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

**ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

**APG:** antipsicóticos de primeira geração ou típicos.

**ASG:** antipsicóticos de segunda geração ou atípicos.

**CiNeMa:** Método *Confidence In Network Meta-Analysis* de avaliação da qualidade das evidências de desfechos em meta-análises de rede (comparação indireta entre tratamentos).

**CONITEC:** Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

**EA:** evento(s) adverso(s).

**EAG:** evento(s) adverso(s) grave(s).

**ECR:** Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

**EQ-5D:** EuroQoL-5 Dimensions (para desfechos sobre qualidade de vida).

**ES:** *effect size* ou tamanho de efeito.

**GRADE:** *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, para desfechos em meta-análise com comparações diretas de tratamentos.

**IC95%:** intervalo de confiança de 95%.

**IMC:** índice de massa corporal (medido em kg/m<sup>2</sup>).

**MCID:** *Minimal clinically important difference* ou diferença mínima clinicamente importante.

**MD:** *mean difference* ou diferença média.

**OCEBM:** *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* ou Centro de Medicina Baseada em Evidência da Universidade de Oxford.

**OR:** *odds ratio* ou razão de chances.

**PCDT:** Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

**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*).

**RA:** risco absoluto.

**RD:** *risk difference* ou diferença de risco (absoluto), também denominada redução do risco absoluta (redução absoluta de risco).

**RENAME:** Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

**RoB:** ferramenta *Risk of Bias* da Colaboração Cochrane, usada para análise do risco de viés de ECR.

**RR:** razão de risco ou risco relativo.

**RS:** revisão(ões) sistemática(s).

**SMD:** *standardised mean difference* ou diferença média padronizada.

**SUS:** Sistema Único de Saúde.

**WHOQOL-100:** *World Health Organization Quality of Life scale of 100 questions* ou escala de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde de 100 perguntas, cuja pontuação varia de 0 (pior) a 100 (melhor).

## INTRODUÇÃO

### Contexto

Esquizofrenia é uma perturbação mental de causa ainda desconhecida enquadrada no grupo das psicoses, caracterizada por comportamento social fora do normal e incapacidade de distinguir o que é ou não real. Seu quadro clínico é dividido entre sintomas “positivos”, mais visíveis na fase aguda da doença, e “negativos”, normalmente mais tardios e sinalizadores de uma importante deterioração mental do paciente<sup>1-3</sup>.

Entre os sintomas positivos, destacam-se os delírios (distúrbios do pensamento, ideias irreais) e as alucinações (distúrbios da sensopercepção, percepções irreais de audição, visão, paladar, olfato), mas também importa citar o pensamento e discurso desorganizado (confusão mental), invenção de palavras, elaboração de frases sem qualquer sentido, as alterações de comportamento, ansiedade excessiva, impulsos e agressividade<sup>1-3</sup>.

Entre os sintomas negativos, cita-se a apatia, a falta de vontade, o isolamento social, indiferença, pobreza de pensamento. A inteligência, que normalmente está preservada nas fases mais iniciais, passa também a se deteriorar nas fases mais avançadas da esquizofrenia. Para o diagnóstico, não existem sinais ou sintomas patognomônicos, e não raro os médicos podem ter equívocos no diagnóstico pela semelhança com outros quadros psiquiátricos<sup>1-4</sup>.

Afeta cerca de 0,6-3% da população, sem preferência por sexo, com incidência estimada em 1,5 por 10 mil pessoas e possui uma etiopatogenia que inclui fatores ambientais e genéticos<sup>4</sup>. Apresenta curso variável: cerca de 30% dos acometidos tem recuperação completa ou quase completa, 30% com remissão incompleta e incapacidade mental parcial e 30% com deterioração importante e persistente da capacidade de funcionamento profissional, social e afetivo<sup>5</sup>.

O tratamento inclui terapias não farmacológicas, tais como a psicoterapia, e medicamentosas. São vários os medicamentos disponíveis no mercado e catalogados para tratamento pelo SUS<sup>1,5</sup>.

Classificam-se como APG ou antipsicóticos típicos aqueles que inibem fortemente os receptores D2 da dopamina das vias dopaminérgicas, ligadas ao sistema límbico do cérebro, e o seu sucesso constitui uma forte evidência da importância das alterações bioquímicas na patogenia da doença, segundo a chamada hipótese dopamínica (p.ex: Haloperidol, Levomepromazina, Clorpromazina, Prometazina), cujos principais efeitos colaterais são os sintomas extra-piramidais. Os ASG ou atípicos têm efeito anti-serotoninérgico e pouco efeito anti-dopaminérgico que têm nos efeitos metabólicos sua grande limitação (obesidade, dislipidemia, hiperglicemia)<sup>1,3,5</sup>.

As drogas antipsicóticas de uso oral disponíveis no SUS são: Haloperidol e Clorpromazina (APG), Risperidona, Quetiapina, Ziprasidona, Olanzapina, Clozapina (ASG). A única droga injetável de efeito prolongado (aplicação quinzenal ou mensal) disponível é o Decanoato de Haloperidol<sup>5</sup>.

### **Registro da tecnologia na ANVISA**

Aripiprazol apresenta vários registros (incluindo genéricos) na ANVISA, por exemplo, Aristab®, da Aché Laboratórios Farmacêuticos, com registro 105730724, válido até agosto de 2029, com forma de apresentação em suspensão oral (recipiente de 100 mL, com 1mg/mL)<sup>6</sup>.

### **Estágio de incorporação ao SUS**

Aripiprazol ainda não foi incorporado ao SUS e não foi avaliado pela CONITEC.

### **Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais**

Existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)<sup>5</sup> do Ministério da Saúde sobre Esquizofrenia, que não incluiu Aripiprazol no rol de drogas antipsicóticas a serem usadas no SUS.

O Brasil dispõe de consenso de associações ou sociedade médicas, no caso o Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos<sup>7</sup>, o qual afirma que apenas Aripiprazol ou Ziprasidona têm menor risco de ganho de peso, diabetes e dislipidemia que Olanzapina e Clozapina, sendo Quetiapina e Risperidona com risco intermediário para alterações metabólicas.

O Consenso<sup>7</sup> sugere que o tratamento da esquizofrenia deve ser em duas fases distintas: na fase 1a, o paciente recebe tratamento inicial, preferencialmente com ASG em regime de monoterapia, por período mínimo de 6 semanas e, tendo resposta adequada, a droga deve ser mantida como terapia de manutenção; na fase 1b, se não houver remissão na terapia inicial, o paciente deve ser tratado com um segundo antipsicótico, preferencialmente ASG, da mesma forma que na fase 1a; caso não ocorra remissão, que se faça uma terceira tentativa com APG

(fase 1 c) (nível 4 de evidência da OCEBM<sup>8</sup>); na fase 2, os pacientes que não respondem à medicação na fase 1 são considerados refratários e elegíveis para terapia com Clozapina (nível 1 de evidência da OCEBM<sup>8</sup>).

O Consenso<sup>7</sup> ainda indica que se o paciente estiver respondendo bem a uma determinada droga antipsicótica e apresentar ganho de peso ou alterações metabólicas, seria desejável a troca por um medicamento com menor risco metabólico com eficácia equivalente à primeira droga que promoveu remissão sintomática. Se a segunda droga não for tão eficaz ou se houver dúvidas, o médico não deve trocar o fármaco e medidas terapêuticas para redução de peso e correção dos parâmetros metabólicos devem ser instituídas<sup>7</sup>.

### **Pergunta clínica ou problema de pesquisa**

O Aripiprazol é mais eficaz e seguro, para promover controle sintomático, que os antipsicóticos disponíveis no SUS?

**P:** Pacientes adultos, com Esquizofrenia.

**I:** Aripiprazol.

**C:** Antipsicóticos disponíveis no SUS (Olanzapina, Ziprasidona, Quetiapina, Risperidona, Clozapina).

**O:** Eficácia para controle dos sintomas e sinais positivos e negativos, segurança em efeitos adversos.

**S:** Revisões sistemáticas.

### **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.*<sup>9</sup>.

### **Critérios de inclusão e de seleção**

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: revisões sistemáticas que avaliaram ECR que investigassem os efeitos do Aripiprazol para tratamento da esquizofrenia, comparado às demais drogas antipsicóticas disponíveis no SUS.

A RS, para ser selecionada, deveria: ter sido publicada o mais recente possível; revisar o maior número de ensaios clínicos realizados até 2021; ter meta-análise, resumizando os dados dos desfechos. Na escolha das RS, foi feita a tentativa de cobrir o máximo das evidências existentes (incluir todos os ECR disponíveis na literatura).

### **Definição da estratégia e realização da busca**

Foram realizados levantamentos bibliográficos nas bases de dados PUBMED em junho de 2021 conforme o quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

<b>Estratégia na base de dados PUBMED</b>	<b>Resultados</b>
systematic[sb] AND (aripiprazole schizophrenia)	113

RS: revisão(ões) sistemática(s)

### **Seleção das evidências**

A pesquisa recuperou 113 registros na base de dados pesquisada. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas 2 revisões sistemáticas.

### **Avaliação da qualidade das evidências**

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com a ferramenta AMSTAR-2<sup>10</sup>.

## **RESULTADOS**

### **Análise das evidências disponíveis**

As características dos estudos selecionados são apresentadas no Quadro 2, e sua avaliação da qualidade no Quadro 3.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Khanna <i>et al.</i> <sup>3</sup>
<b>Objetivo</b>	Revisar os efeitos do Aripiprazol em comparação com outros antipsicóticos para tratamento de pessoas com esquizofrenia.
<b>Métodos</b>	RS, da colaboração Cochrane, de 174 ECR (n= 17.244 participantes), cujas evidências foram sintetizadas em meta-análise e avaliadas através do sistema GRADE, com avaliado do risco de viés de cada ECR através da ferramenta RoB da Cochrane.
<b>Conclusões</b>	<p>Aripiprazol comparado à Clozapina, em tratamento de curto prazo: não apresenta diferenças significativas de efeito sobre o estado global, tem maior escore de qualidade de vida, porém não se sabe se essa diferença é clinicamente significativa, pois não há MCID proposto para pacientes esquizofrênicos; tem risco similar para EA de sintomas extrapiramidais e outros EA.</p> <p>Aripiprazol comparado à Quetiapina, em tratamento de curto prazo: não apresenta diferenças significativas de efeito sobre o estado global; tem maior escore de qualidade de vida; tem risco similar para EA de sintomas extrapiramidais.</p> <p>Aripiprazol comparado à Risperidona, em tratamento de curto prazo: não apresenta diferenças significativas de efeito sobre o estado global; tem menor risco para EA de sintomas extrapiramidais.</p> <p>Aripiprazol comparado à Ziprasidona, em tratamento de curto prazo: não apresenta diferenças significativas de efeito sobre o estado global; tem maior risco de EA de ganho significativo de massa corporal; tem maior risco para mudanças na função sexual; tem risco similar de sintomas extrapiramidais e outros EA.</p> <p>Aripiprazol comparado à Olanzapina: não apresenta diferenças significativas de efeito sobre o estado global em curto prazo e médio prazo (26 semanas de acompanhamento); tem menor risco de EA de ganho de massa corporal; tem risco similar de sintomas extrapiramidais e outros EA.</p>
<b>Limitações</b>	A qualidade das evidências incluídas é baixa ou muito baixa. Dados de longo prazo são esparsos.
<b>Evidência</b>	Resultados com confiabilidade alta (conforme AMSTAR-2 <sup>10</sup> ).

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação...

Estudo	Pillinger <i>et al.</i> <sup>11</sup>
<b>Objetivo</b>	Investigar os efeitos relativos de vários antipsicóticos no peso corporal, IMC e medidas metabólicas (glicose em jejum, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicerídeos).
<b>Métodos</b>	RS de 100 ECR (n= 25.952 participantes), que fez meta-análises de rede para investigar os efeitos relativos de vários antipsicóticos sobre a massa corporal, IMC e medidas metabólicas (glicose de jejum, triglicérides, colesterol total, LDL e HDL). O risco de viés dos ECR foi avaliado pelo RoB e as evidências das meta-análises de rede foram analisadas através do CiNeMa.
<b>Conclusões</b>	<p>Aripiprazol tem um perfil de segurança metabólica similar à Ziprasidona e Haloperidol: estes antipsicóticos não promovem aumento de peso, IMC, glicose de jejum, triglicérides, colesterol total, LDL e HDL.</p> <p>Aripiprazol tem um perfil de segurança metabólica superior aos outros antipsicóticos disponíveis no SUS, visto que: Quetiapina e Olanzapina promovem aumento de peso, IMC, triglicérides, colesterol total e HDL; Clozapina provoca ganho de peso, IMC, colesterol total, triglicérides e glicose de jejum; Risperidona causa aumento de massa corporal e IMC.</p>
<b>Limitações</b>	<p>Apesar das tentativas feitas pelos revisores para entrar em contato com os autores dos ECR, não foi possível obter dados metabólicos para vários ensaios, especialmente se o estudo foi feito há mais de 15 anos. Portanto, os resultados são restritos principalmente a ensaios clínicos randomizados de antipsicóticos recentemente licenciados. É necessário mais trabalho para definir os perfis metabólicos de medicamentos mais antigos, o que informará melhor a prática de prescrição.</p> <p>A RS restringiu suas análises a ECR's para que os vieses fossem controlados para fornecer as melhores estimativas dos efeitos específicos das drogas. No entanto, como os ECR's são geralmente muito curtos, a duração do tratamento nos estudos incluídos foi na faixa de 2 a 13 semanas.</p> <p>Futuras meta-análises de rede devem examinar o desequilíbrio metabólico induzida por antipsicóticos em pacientes recebendo terapia de manutenção de longo prazo. Os estudos, geralmente, não relatam fatores de estilo de vida e tratamento que podem influenciar os resultados metabólicos, incluindo comorbidade física, uso de álcool, fumo, dieta, exercícios e co-prescrição de medicamentos psiquiátricos (por exemplo, estabilizadores de humor) ou de saúde física (por exemplo, estatinas ou medicamentos anti-glicêmicos) que podem ter influenciado os parâmetros metabólicos.</p> <p>No entanto, a randomização dos participantes deve ter distribuído os participantes do estudo com esses fatores de confusão igualmente entre os grupos. As análises de meta-regressão foram baseadas em dados em nível de estudo e requerem replicação com dados de pacientes individuais. Os estudos incluídos na meta-análise frequentemente não relataram as proporções de vários grupos étnicos não brancos; portanto, não foi possível se examinar em maiores detalhes a influência de várias etnias nos resultados metabólicos.</p>
<b>Evidência</b>	Resultados com confiabilidade baixa (conforme AMSTAR-2 <sup>10</sup> ).

Fonte: os próprios autores.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2																Confiabilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Khanna <i>et al.</i> <sup>3</sup>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Alta
Pillinger <i>et al.</i> <sup>11</sup>	S	S	S	SP	S	S	N	SP	S	S	S	S	S	S	S	S	Baixa

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores.

## DISCUSSÃO

### Síntese dos resultados

O estudo de Khana *et al.*<sup>3</sup> é uma RS com resultados de confiabilidade alta, conforme avaliação do AMSTAR-2<sup>10</sup>, que incluiu 174 ECR (n= 17.244 participantes), cujas evidências foram sintetizadas em meta-análise e avaliadas através do sistema GRADE. Portanto é um estudo bastante completo e amplo. Porém, a qualidade dos ECR disponíveis na literatura científica e incluídos na RS foi classificada como média, devido ao risco moderado e alto de viés na maioria dos estudos. Poucos estudos (apenas 3) tinham seguimento de longo prazo, sendo o restante com duração muito curta e insuficiente para esquizofrenia, que é uma doença crônica que exige acompanhamento de longo prazo nos estudos para uma detecção mais confiável dos reais efeitos dos tratamentos. Portanto, as evidências de ECR disponíveis na literatura não são muito confiáveis<sup>3</sup>.

Conforme a RS de Khana *et al.*<sup>3</sup>, Aripiprazol comparado à Clozapina (em acompanhamento de curto prazo, de até 12 semanas): não apresenta diferenças significativas de efeito sobre o estado global, ou seja, nenhuma resposta clinicamente significativa de melhora da saúde mental (RR= 1,05 [0,87; 1,27] IC95%, n= 2132, 29 ECR, evidência de baixa qualidade classificada pelo GRADE); tem maior escore de qualidade de vida na escala WHOQOL-100, em acompanhamento de médio prazo (até 24 semanas), com diferença estatística significativa (DM= +2,59 [1,43; 3,74] IC95%, n = 132, 2 ECR; evidência de qualidade muito baixa), porém não se sabe se essa diferença é clinicamente significativa, pois não há MCID proposto para pacientes esquizofrênicos; tem risco similar para EA de sintomas extrapiramidais (RR= 1,91 [0,75; 4,85] IC95%, n= 520, 8 ECR, evidência de qualidade muito baixa) e outros EA<sup>3</sup>. Essas informações têm nível 2 de evidência, conforme OCEBM<sup>8</sup>.

Aripiprazol comparado à Quetiapina (em acompanhamento de curto prazo, de até 12 semanas)<sup>3</sup>: não apresenta diferenças significativas de efeito sobre o estado global (RR= 0,92 [0,64; 1,32] IC95%, n= 991, 12 ECR, evidência de baixa qualidade); tem maior escore de qualidade de vida na escala WHOQOL-100 (DM= +2,6 [1,31; 3,89] IC95%, n= 100, 2 ECR; evidência de qualidade muito baixa classificada pelo GRADE); tem risco similar para EA de sintomas extrapiramidais (RR= 2,8 [0,64; 12,31] IC95%, n= 348, 4 ECR, evidência de qualidade muito baixa)<sup>3</sup>. Estas conclusões têm nível 2 de evidência, conforme OCEBM<sup>8</sup>.

Aripiprazol comparado à Risperidona (em acompanhamento de curto prazo, de até 12 semanas)<sup>3</sup>: não apresenta diferenças significativas de efeito sobre o estado global (RR= 1,08 [0,96; 1,21] IC95%, n= 6381, 80 ECR, evidência de baixa qualidade); tem menor risco, estatisticamente significativo, para EA de sintomas extrapiramidais (RR= 0,39 [0,31; 0,50] IC95%, n= 2605, 31 ECR, evidência de qualidade baixa)<sup>3</sup>. Estas assertivas têm nível 2 de evidência, conforme OCEBM<sup>8</sup>.

Aripiprazol comparado à Ziprasidona (em acompanhamento de curto prazo, de até 12 semanas)<sup>3</sup>: não apresenta diferenças significativas de efeito sobre o estado global (RR= 0,97 [0,62; 1,52] IC95%, n= 442, 6 ECR, evidência de muito baixa); tem maior risco de EA de ganho significativo de massa corporal (RR= 4,01 [1,1; 14,6] IC95%, n= 232, 3 ECR, evidência de qualidade muito baixa); tem maior risco para mudanças na função sexual (RR= 8,00 [2,96; 21,65] IC95%, n= 232, 3 ECR, evidência de qualidade muito baixa); tem risco similar de sintomas extrapiramidais e outros EA<sup>3</sup>. Essas informações tem nível 2 de evidência, conforme OCEBM<sup>8</sup>.

Aripiprazol comparado à Olanzapina<sup>3</sup>: não apresenta diferenças significativas de efeito sobre o estado global em curto prazo (12 semanas de acompanhamento, RR= 1,02 [0,86; 1,21] IC95%, n= 1422, 10 ECR, evidência de muito baixa qualidade) e médio prazo (26 semanas de acompanhamento, RR= 1,08 [0,95; 1,22] IC95%, n= 317, 1 ECR, evidência de muito baixa qualidade); tem menor risco de EA de ganho de massa corporal (RR= 0,25 [0,15; 0,43] IC95%, n= 1538, 9 ECR, evidência de qualidade muito baixa); tem risco similar de sintomas extrapiramidais e outros EA<sup>3</sup>. Estas conclusões têm nível 2 de evidência, conforme OCEBM<sup>8</sup>.

O estudo de Pillinger *et al.*<sup>12</sup> é uma RS com resultados de confiabilidade baixa, conforme avaliação do AMSTAR-2<sup>10</sup>, que incluiu 100 ECR (n= 25.952 participantes) e fez meta-análises de rede para investigar os efeitos relativos de vários antipsicóticos sobre a massa corporal, IMC e medidas metabólicas (glicose de jejum, triglicérides, colesterol total, LDL e HDL). O risco de viés dos ECR foi avaliado pelo RoB, e as evidências da meta-análises de rede foram avaliadas através do CiNeMa.

As meta-análises de rede<sup>12</sup> indicam que:

- Comparados ao placebo, não promovem ganho de peso: Aripiprazol (MD= +0,34 kg [-0,16; +0,84] IC95%, baixa confiança na evidência graduada pelo CiNeMa); Ziprasidona (MD= -0,28 kg [-1,15; +0,59] IC95%, muito baixa confiança na evidência); Haloperidol (MD= -0,23 kg [-0,83; +0,36] IC95%, baixa confiança na evidência)<sup>12</sup>;
- Comparados ao placebo, promovem ganho de peso: Risperidona e Paliperidona (MD= +1,28 kg [+0,98; +1,59] IC95%, alta confiança na evidência); Quetiapina (MD= +1,56 kg [+1,09; 2,04] IC95%, moderada confiança na evidência); Olanzapina (MD= +2,73 kg [+2,38; +3,07] IC95%, moderada confiança na evidência); Clozapina (MD= +3,01 kg [+1,78; +4,24] IC95%, moderada confiança na evidência)<sup>12</sup>;
- Comparados ao placebo, não promovem ganho de IMC: Aripiprazol (MD= -0,22 kg/m<sup>2</sup> [-0,81; +0,37] IC95%, baixa confiança na evidência); Haloperidol (MD= -0,25 kg/m<sup>2</sup> [-0,68; +0,17] IC95%, baixa confiança na evidência)<sup>12</sup>;
- Comparados ao placebo, promovem ganho de IMC: Risperidona e Paliperidona (MD= +0,56 kg/m<sup>2</sup> [+0,42; +0,70] IC95%, moderada confiança na evidência); Quetiapina (MD= +0,70 kg/m<sup>2</sup> [+0,44; 0,96] IC95%, moderada confiança na evidência); Olanzapina (MD= +1,07 kg/m<sup>2</sup> [+0,90; +1,25] IC95%, moderada confiança na evidência); Clozapina (MD= +1,02 kg/m<sup>2</sup> [+0,27; +1,78] IC95%, moderada confiança na evidência)<sup>12</sup>;
- Comparados ao placebo, não promovem aumento do colesterol total: Aripiprazol (MD= +0,06 mmol/L [-0,05; +0,15] IC95%, baixa confiança na evidência); Ziprasidona (MD= -0,04 mmol/L [-0,17; +0,09] IC95%, baixa confiança na evidência); Haloperidol (MD= +0,10 mmol/L [-0,11; +0,31] IC95%, baixa confiança na evidência); Risperidona e Paliperidona (MD= +0,06 mmol/L [-0,03; +0,15] IC95%, baixa confiança na evidência)<sup>12</sup>;

- Comparados ao placebo, promovem aumento do colesterol total: Quetiapina (MD= +0,31 mmol/L [+0,19; 0,42] IC95%, moderada confiança na evidência); Olanzapina (MD= +0,40 mmol/L [+0,31; +0,49] IC95%, moderada confiança na evidência); Clozapina (MD= +0,56 mmol/L [+0,26; +0,86] IC95%, moderada confiança na evidência)<sup>12</sup>;
- Comparados ao placebo, não promovem aumento das triglicérides: Aripiprazol (MD= +0,02 mmol/L [-0,07; +0,11] IC95%, baixa confiança na evidência); Ziprasidona (MD= -0,02 mmol/L [-0,11; +0,16] IC95%, muito baixa confiança na evidência); Haloperidol (MD= +0,27 mmol/L [-0,13; +0,66] IC95%, muito baixa confiança na evidência); Risperidona e Paliperidona (MD= +0,04 mmol/L [-0,04; +0,12] IC95%, baixa confiança na evidência)<sup>12</sup>;
- Comparados ao placebo, promovem aumento dos triglicérides: Quetiapina (MD= +0,32 mmol/L [+0,21; 0,44] IC95%, moderada confiança na evidência); Olanzapina (MD= +0,46 mmol/L [+0,37; +0,55] IC95%, moderada confiança na evidência); Clozapina (MD= +0,98 mmol/L [+0,48; +1,49] IC95%, baixa confiança na evidência)<sup>12</sup>;
- Comparados ao placebo, promovem aumento do colesterol total: Quetiapina (MD= +0,31 mmol/L [+0,19; 0,42] IC95%, moderada confiança na evidência); Olanzapina (MD= +0,40 mmol/L [+0,31; +0,49] IC95%, moderada confiança na evidência); Clozapina (MD= +0,56 mmol/L [+0,26; +0,86] IC95%, baixa confiança na evidência)<sup>12</sup>;
- Comparados ao placebo, não promovem aumento da glicose de jejum: Aripiprazol (MD= +0,13 mmol/L [-0,05; +0,31] IC95%, baixa confiança na evidência); Ziprasidona (MD= -0,05 mmol/L [-0,36; +0,46] IC95%, muito baixa confiança na evidência); Haloperidol (MD= +0,19 mmol/L [-0,17; +0,54] IC95%, baixa confiança na evidência); Risperidona e Paliperidona (MD= +0,08 mmol/L [-0,06; +0,22] IC95%, baixa confiança na evidência); Olanzapina (MD= +0,20 mmol/L [-0,04; +0,37] IC95%, baixa confiança na evidência); Quetiapina (MD= +0,09 mmol/L [-0,11; +0,29] IC95%, baixa confiança na evidência)<sup>12</sup>;
- Comparados ao placebo, promovem aumento da glicose de jejum: Clozapina (MD= +1,05 mmol/L [+0,48; +1,49] IC95%, moderada confiança na evidência)<sup>12</sup>.

É importante lembrar que: para glicose, 1 mmol/L= 18,02 mg/dL; para colesterol, 1 mmol/L= 380,66 mg/dL; para triglicérides, 1 mmol/L= 87,5 mg/dL<sup>13</sup>.

Portanto, com nível 2 de evidência (OCEBM<sup>8</sup>), a RS<sup>12</sup> sugere que Aripiprazol tem um perfil de segurança metabólica similar à Ziprasidona e Haloperidol: estes antipsicóticos não promovem aumento de peso, IMC, glicose de jejum, triglicérides, colesterol total, LDL e HDL. Ainda Aripiprazol tem um perfil de segurança metabólica superior aos outros antipsicóticos disponíveis no SUS, visto que: Quetiapina e Olanzapina promovem aumento de peso, IMC, triglicérides, colesterol total e HDL; Clozapina provoca ganho de peso, IMC, colesterol total, triglicérides e glicose de jejum; Risperidona causa aumento de massa corporal e IMC<sup>12</sup>.

## **CONCLUSÃO**

As revisões sistemáticas incluídas evidenciam que o Aripiprazol é uma droga com eficácia e segurança similar a alguns antipsicóticos disponíveis no SUS (Ziprasidona, Haloperidol), mas com eficácia similar e segurança metabólica superior a outros antipsicóticos listados na RENAME (Quetiapina, Olanzapina, Clozapina, Risperidona). Ziprasidona apresenta vantagem em relação ao Aripiprazol, pois este tem maior risco de EA de mudanças na função sexual.

O Aripiprazol é uma droga eficaz e segura para tratamento da esquizofrenia, podendo fazer parte do vasto arsenal terapêutico disponível no SUS. Há que se considerar que é uma droga que pode apresentar uma série de efeitos colaterais, assim como todos os outros antipsicóticos. A quantidade de estudos a longo prazo ainda é bastante limitada e a qualidade das atuais evidências é ainda considerada baixa, por isto o nível das evidências foi rebaixado para 2 (OCEBM<sup>8</sup>).

Considerando que o perfil de eficácia e segurança do Aripiprazol é muito parecido com o dos outros APG e ASG disponíveis no SUS, com mínimas diferenças, e o custo de tratamento é inferior ao da Ziprasidona e Quetiapina, essa medicação poderia estar disponível no SUS e fazer parte da RENAME.

## DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

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

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

## REFERÊNCIAS

1. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: Clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis [Internet]. UpToDate; 2021 [cited 2021 Jul 2]. p. 22. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis?search=esquizofrenia&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis?search=esquizofrenia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
2. Silva RCB da. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicol USP* [Internet]. 2006 [cited 2021 Jul 29];17(4):263–85. Available from: <http://www.scielo.br/j/pusp/a/Vt9jGsLzGs535fdrsXKHXzb/?lang=pt>
3. Khanna P, Komossa K, Hunger H, Schwarz S, Hg E, Leucht S. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 Jan 2;2014(1):CD006569. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006569.pub5/full>
4. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis [Internet]. UpToDate; 2021 [cited 2021 Jul 2]. p. 22. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-epidemiology-and-pathogenesis?search=esquizofrenia&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-epidemiology-and-pathogenesis?search=esquizofrenia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)
5. 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>
6. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Aristab (aripiprazol) bula profissional [Internet]. Guarulhos: Aché Laboratórios Farmacêuticos S. A.; 2020. p. 20. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiIxMjk5OTkwMyIsIm5iZiI6MTYyMzk0MzY5MiwiZXhwIjoxNjIzOTQzOTk5fQ.tx4fcy7TyjuaELhODQp-wmQt8sgeHs9u7f4jHer8XNkEWrQkiEggKvCdsSywuXTH6ZnkNuZ0PHb0YBLdoPAZ>
7. Elkis H, Gama C, Suplicy H, Tambascia M, Bressan R, Lyra R, et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. *Brazilian J Psychiatry*

- [Internet]. 2008 Mar [cited 2021 Jul 29];30(1):77–85. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbp/a/yMzDgXTbCqmKZFsWpZ83jXs/?lang=pt>
8. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence [Internet]. Oxford: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2011. p. 1. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebmllevels-of-evidence>
  9. 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>
  10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 17];358:4008. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008><http://www.bmj.com/>
  11. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet Psychiatry [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 30];7(1):64–77. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2215-0366%2819%2930416-X>
  12. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017 Jan 3 [cited 2021 Jul 14];1(CD012188). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012188.pub2>
  13. Rapid Critical Care Consult. Conversor mg/dL ↔ mmol/L [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 28]. p. 1. Available from: <https://www.rccc.eu/ppc/calculadoras/conversor/mg-mmol.html>