

PONTO DE VISTA

Os antipsicóticos de nova geração e suas meta-análises

Maria Cristina R. Grilli Tissot¹

Mario Rodrigues Louzã Neto²

Hélio Elkis³

Recebido: 8/10/2003 Aceito: 9/10/2003

“Ausência de evidência não representa evidência de ausência”

Carl Sagan – *The Dragons of Eden*

Com o ressurgimento do uso da clozapina no tratamento da esquizofrenia refratária, em 1988, vários antipsicóticos de nova geração foram introduzidos no arsenal terapêutico para o tratamento da esquizofrenia, e é de senso comum que esses novos antipsicóticos representam um avanço na terapêutica da esquizofrenia.

Diferentemente dos antipsicóticos de primeira geração (APG), a maioria dos novos antipsicóticos, também denominados antipsicóticos de segunda geração (ASG), tem como principal característica farmacológica maior afinidade aos receptores serotoninérgicos do que aos dopaminérgicos, e, embora com algumas exceções (como a amisulprida, quase exclusivamente dopaminérgica), acredita-se que esta seja a explicação para sua alta tolerabilidade em termos do desenvolvimento de sintomas extrapiramidais. No entanto, provavelmente devido a seu alto custo, os ASGs passaram a ser questionados em sua eficácia e, em virtude disso, várias revisões foram publicadas comparando os ASGs com os APGs em termos de eficácia terapêutica global e, mais especificamente, sobre sintomas positivos e negativos, além de, secundariamente, avaliar sua tolerabilidade.

Com o objetivo de sintetizar os resultados obtidos nos vários ensaios clínicos realizados que avaliam a eficácia de determinado tratamento, há vários anos foi

criado um método estatístico denominado meta-análise, ou processo de síntese de pesquisa. O objetivo de uma meta-análise é encontrar um efeito que é definido como a diferença clinicamente significativa entre dois grupos (experimental *versus* controle) que receberam tratamentos diferentes (por exemplo, clozapina *versus* clorpromazina).

A obtenção de conclusões a partir de um efeito obtido em uma meta-análise é um método mais científico do que a revisão da literatura por “contagem de votos”, que se baseia em conclusões provenientes da simples diferença entre o número de estudos favoráveis (por exemplo, a um determinado medicamento A, que se quer testar, dado ao grupo experimental) *versus* o de estudos desfavoráveis (por exemplo, medicamento B, dado ao grupo-controle). Os efeitos individuais extraídos dos diversos estudos são integrados no chamado “efeito global” ou “tamanho do efeito” (“*effect size*” – ES).

Para que uma meta-análise seja bem conduzida, devem-se tomar certos cuidados para que a conclusão não seja influenciada ou substancialmente modificada por outros fatores que não os de interesse. Há que se levar em consideração se os tamanhos de efeito têm distribuição homogênea, o que geralmente é verificado

¹ Mestre em Psiquiatria do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria da FMUSP.

² Médico Assistente do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP.

³ Professor Associado do Instituto e Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

Endereço para correspondência:

Instituto e Departamento de Psiquiatria da FMUSP

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, s/n, São Paulo, SP – CEP 05403-010

por meio de um teste específico para tal fim, e o que é mais importante: se foram analisadas variáveis que podem interferir no tamanho de efeito – as chamadas variáveis “confundidoras” também conhecidas como “moderadores de tamanho de efeito”. Isto pode ser feito pelas análises de sensibilidade, que se realizam separando os estudos em dois grupos, de acordo com a variável independente a ser investigada (por exemplo, estudos com avaliação pela escala PANSS *versus* estudos com avaliação pela escala BPRS) e comparando se há diferenças significativas nos ES encontrados nos subgrupos, ou, dependendo do caso, pelos métodos estatísticos convencionais, como a análise de variância.

Um exemplo clássico desse tipo de variável é a dose da medicação de comparação, pois é esperado que haja uma diferença de resposta se, em um estudo com um novo antipsicótico, 100 pacientes que receberam a nova medicação são comparados com 50 pacientes que receberam 2 mg de haloperidol/dia e, em outro, o grupo-controle foi tratado com 10 mg/dia de haloperidol. Assim, a dose do medicamento de comparação representa uma variável independente ou moderadora que interfere na expressão do tamanho de efeito e que deve ser controlada.

Além da questão do controle dos moderadores, é necessário estimar o chamado “viés de publicação”, que é a avaliação do possível número de estudos não publicados com resultados contrários à hipótese testada, pois sabe-se que há uma tendência a se publicar mais resultados favoráveis à hipótese testada do que aqueles contrários a esta, isto é, casos em que o grupo-controle foi melhor que o grupo testado. Isto é feito por dois métodos: a análise dos gráficos em funil (*funnel plots*) e a do *fail safe n*, uma espécie de número de segurança que permite estimar quantos estudos não publicados seriam necessários para contradizer a hipótese testada – por exemplo, a superioridade da clozapina sobre a clorpromazina – (Tissot, 2002).

Desde o surgimento dos ASGs, foram publicadas cerca de 16 meta-análises sobre a eficácia desses medicamentos quando comparados aos APGs (*vide* referências; embora muito detalhadas, diferem significativamente quanto às metodologias utilizadas para obtenção dos ES, da análise dos vieses de publicação, bem como no tratamento dos moderadores (Tissot, 2002).

Algumas meta-análises avaliaram o problema do viés de publicação por meio de gráficos em funil, mas somente três delas calcularam o *failsafe n* (De Oliveira, 1996; Lima, 1999; Tissot & Elkis, 2002). Por outro lado, entre as muitas variáveis que podem moderar os resultados das meta-análises com antipsicóticos, talvez a mais crucial seja a da dose do medicamento utilizado

no grupo-controle. Nesse sentido, Geddes et al. (2000), revisando 30 trabalhos usando uma técnica sofisticada de regressão meta-analítica, mostraram que os ASGs exibiram superioridade em relação aos APGs somente quando estes últimos foram usados em doses superiores a 12 mg de equivalentes de haloperidol, mas, em doses inferiores, tal superioridade dos “atípicos” desaparecia. De forma polêmica, concluíram não haver evidências em termos de eficácia para o uso dos ASGs no tratamento da esquizofrenia.

Em 2003, Davis et al. retomaram esta questão em um trabalho em que somente variáveis de eficácia, mas não de tolerabilidade, foram avaliadas e no qual foram incluídos 124 estudos, perfazendo um total de 18.272 pacientes. Os resultados foram comparados aos de Geddes et al. (2000) (30 estudos, cerca de 5 mil pacientes) e com 33 meta-análises da base de dados da Colaboração Cochrane (6.464 pacientes). Em oposição aos achados de Geddes et al., Davis et al. concluíram pela superioridade de quatro ASGs sobre APGs (clozapina ES = 0,49; amisulprida ES = 0,29; risperidona ES = 0,25 e olanzapina ES = 0,21); entretanto, os ASGs restantes (aripirazol, quetiapina, remoxiprida, sertindol, ziprazidona, zotepina) mostraram ESs muito pequenos (< 0,2) e não significativos, o que equivale dizer terem mostrado igual eficácia em relação aos APGs.

As questões metodológicas que envolvem o trabalho de Davis et al. (2003) referem-se à inclusão de grande quantidade de estudos não publicados apresentados em anais de congressos (*abstracts*), diferindo da maioria das outras meta-análises, cujos dados provêm de estudos publicados. No entanto, graças a este recurso, nesta meta-análise foram incluídos quatro vezes mais estudos do que nas meta-análises anteriores, aumentando, sem dúvida, o tamanho da amostra, mas incluindo dados não tão rigorosamente avaliados.

De fato, o problema da validade da inclusão de estudos não publicados em meta-análises permanece em aberto (Eggers et al., 2001). Assim como qualquer cálculo de poder de teste, uma meta-análise pode detectar um efeito somente se tiver um número suficiente de sujeitos envolvidos na pesquisa e, nesse sentido, é desejável a inclusão do maior número possível de estudos. No entanto, a qualidade de uma meta-análise desse tipo (que incluiu estudos não publicados) cai diante de meta-análises que incluem somente trabalhos publicados, especialmente se estes foram publicados em periódico com revisão por pareceristas.

Por outro lado, no *website* referido pelos autores como fonte de informação adicional, constata-se que alguns dos ASGs incluídos não possuíam sequer um estudo randomizado publicado à época. Nesse caso, os

próprios autores chamaram a atenção para o caso dos antipsicóticos ziprazidona, em que somente um ensaio clínico publicado foi incluído, e o do aripiprazol, cujo efeito foi extraído somente a partir de material apresentado em pôsteres de congresso (Davis et al., 2003).

Usando métodos que derivam dos métodos estatísticos de cálculo de poder dos testes, a técnica meta-analítica agregou às revisões convencionais a possibilidade de aumentar o poder ou a capacidade de observar-se uma diferença (um efeito) entre grupos, o que geralmente não é possível quando os estudos têm um pequeno número de participantes. Em uma meta-análise, o resultado de cada estudo tem um peso proporcional ao número de participantes (ou seja, um “grande” ES obtido a partir de um estudo com 20 participantes terá um peso menor que um “pequeno” ES obtido em um estudo com 200 participantes) e isto é especialmente importante no caso dos antipsicóticos, para os quais a diferença observada em termos de eficácia tem se mostrado pequena (média dos ES na maioria dos estudos foi de 0,2 a 0,3).

No caso de “ausência de evidência” ou seja, quando não foram encontradas diferenças significativas entre os ES de ASGs e APGs, é preciso ponderar que isso não significa necessariamente “evidência de ausência”, isto é, que sejam iguais, uma vez que, se o tamanho da amostra for aumentado (aumento do número de estudos e ou de pacientes nos estudos), uma superioridade poderá ser evidenciada. Segundo as próprias palavras de Davis et al. (2003), “a incapacidade de se encontrar uma diferença estatisticamente significativa não prova que essas medicações sejam iguais aos APG, porque há a possibilidade de que futuros estudos assim o demonstrem”.

Nesse sentido, uma série de meta-análises já demonstraram, de forma satisfatória, que a clozapina é moderadamente mais eficaz que os APGs no tratamento da esquizofrenia refratária (ES 0,4-0,5) (Whalbeck et al., 1999; 30 estudos, 2.530 pacientes) (Chakos et al., 2001; 12 estudos, 1.916 pacientes). Da mesma forma, em outra meta-análise a risperidona e a olanzapina também se mostraram discretamente mais eficazes que os APGs, tanto na melhora da psicopatologia geral como de sintomas positivos e negativos (Leucht et al., 1999; 13 estudos, 5.129 pacientes) (Tissot & Elkis, 2002; 14 estudos, 5.102 pacientes), o mesmo ocorrendo com a amisulprida (Leucht et al., 2002; 18 estudos, 2.214 pacientes).

Em relação aos outros ASGs referidos como menos efetivos por Davis et al. (2003) (especialmente a quetiapina, a ziprazidona e o aripiprazol), a ausência de evidência de sua superioridade sobre os APGs não

significa evidência de ausência de eficácia, isto é, não é prova de sua “inferioridade”, mas, como afirmam os próprios autores, de falta de mais estudos.

Apesar do evidente progresso no tratamento da esquizofrenia, a questão da eficácia dos ASGs sobre os APGs é ainda objeto de debate, mas é importante lembrar que os métodos de avaliação desta eficácia – mais especificamente os da meta-análise – são, como todos os métodos científicos, sujeitos a limitações.

Referências bibliográficas

- CARMAN, J.; PEUSKENS, J.; VANGENEUGDEN, A. – Risperidone in the treatment of negative symptoms of Schizophrenia: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 10: 207-13, 1995.
- CHAKOS, M.; LIEBERMAN, J.; HOFFMAN, 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* 158: 518-26, 2001.
- DAVIS, J.M.; CHEN, N.; GLICK, I.D. – A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 60: 553-64, 2003.
- DAVIES, A.; ADENA, M.A.; KEKS, N.A.; CATTS, S.V.; LAMBERT, T.; SCHWEITZER, I. – Risperidone versus haloperidol: I. Meta-analysis of efficacy and safety. *Clin Therapeutics* 20: 58-71, 1998.
- DE-OLIVEIRA, I.R.; MIRANDA S, CIPPA, A.M.A.; DESENA, E.P.; PEREIRA, E.; RIBEIRO, M.G.; DE CASTRO E SILVA, E. – Risperidone versus Saloperidol in the treatment of schizophrenia: A meta-analysis comparing their efficacy and safety. *J Clin Pharmacy Therapeutics* 21: 349-58, 1996.
- DUGGAN, L.; FENTON, M.; DARDENNES, R.M.; EL-DOSOKY, A.; INDRAN, S. – Olanzapine for schizophrenia. In: *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update, 2001.
- EGGERS, M.; DICKERSIN, K.; SMITH, G.D. – Problems and limitations in conducting systematic reviews. In: Egger, M.; Smith, G.D.; Altman, D. (eds.). *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. London, BMJ Books, 2002.
- GEDDES, J.; FREEMANTLE, N.; HARRISON, P.; BEBINGTON, P. – Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 321: 1371-6, 2000.
- KENNEDY, E.; SONG, F.; HUNTER, R.; CLARKE, A.; GILBODY, S. – Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. Cochrane Review. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001.
- LEUCHT, S.; PITTSCHEL-WALITZ, G.; ABRAHAM, D.; KISSLING, W. – Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Research* 35: 51-68, 1999.
- LEUCHT, S.; PITTSCHEL-WALITZ, G.; ENGEL, R.F.; KISSLING, W. – Amisulpride, an unusual “Atypical” antipsychotic: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 159: 180-90, 2002.
- LEUCHT, S.; WAHLBECK, K.; HAMANN, J.; KISSLING, W. – New generation antipsychotics versus low potency conventional antipsychotics: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361(9369): 1581-9, 2003.
- LIMA, F.B.; CUNHA, R.S.; COSTA, L.M.; SANTOS-JESUS, R.; SENA, E.P.; MIRANDA-SCIPPA, A.; RIBEIRO, M.G.; DE-OLIVEIRA, I.R. – Meta-análise para avaliar a eficácia e a segurança da olanzapina comparada ao haloperidol no tratamento da esquizofrenia: achados preliminares. *J Bras Psiquiatr* 48: 169-75, 1999.
- SONG, F. – Risperidone in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 11: 65-71, 1997.

- TISSOT, M.C.G. – *Meta-Análise da eficácia e tolerabilidade dos antipsicóticos de segunda geração no tratamento da esquizofrenia* – Dissertação de Mestrado. São Paulo, FMUSP, 2002.
- TISSOT, M.C.G.; ELKIS H. – The efficacy and tolerability of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 53: 20, 2002.
- SRISURAPANONT, M.; DISAYAVANISH, C.; TAIMKAEV, K. – Quetiapine for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Chocrane Library*, Issue 4, Oxford: Update Software, 2001.
- 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* 156: 990-9, 1999.