

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

ANA AMANCIO SANTOS DA SILVA

**ASSOCIAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES E O USO DE
AGENTES ANTIPSICÓTICOS EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS: REVISÃO
SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS**

**Maceió
2016**

ANA AMANCIO SANTOS DA SILVA

ASSOCIAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES E O USO DE
AGENTES ANTIPSICÓTICOS EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS: REVISÃO
SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

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

Orientadora: Prof. Dra. Suzana Magna
Alexandre Moreira

Coorientador: Prof. Dr. Fabiano Timbó
Barbosa

Maceió

2016

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária Responsável: Helena Cristina Pimentel do Vale

- S586a Silva, Ana Amancio Santos da Silva.
Associação de eventos adversos cardiovasculares e o uso de agentes antipsicóticos em pacientes esquizofrênicos : revisão sistemática de estudos observacionais / Ana Amancio Santos da Silva. – 2016.
92 f. : il.
- Orientadora: Suzana Magna Alexandre Moreira.
Coorientador: Fabio Timbó Barbosa.
Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Alagoas Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Maceió, 2016.
- Bibliografia: f. 55-60.
Apêndices: f. 61-84.
Anexos: f. 85-92.
1. Antipsicóticos – Administração. 2. Esquizofrênicos. 3. Efeito antipsicótico. 4. Doenças cardiovasculares. 5. Arritmia. I. Título.

CDU: 616.12: 615.214



Universidade Federal de Alagoas
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

ICBS - UFAL – Campus A. C. Simões
Av. Lourival Melo Mota, S/N
Cidade Universitária – Maceió-AL
CEP: 57072-900
E-mail: ppgcs9@gmail.com
Fone: 82 3214 1850

Folha de Aprovação

Ana Amancio Santos da Silva

Associação de eventos adversos cardiovasculares e o uso de agentes antipsicóticos em
pacientes esquizofrênicos: revisão sistemática de estudos observacionais

Dissertação submetida ao corpo
docente do Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Alagoas e
aprovada em 27 de abril de 2016.

Prof.^a Dr.^a Magna Suzana Alexandre Moreira (Orientador)

Banca Examinadora

Prof.^a Dr.^a Luciana Aparecida Corá – (UNCISAL)

Prof. Dr. Daniel Leite Goes Gitai – (UFAL)

Dedico esta dissertação ao meu pai, Cicero Amancio (in memoriam). Sei que do CÉU, pai, o senhor está muito alegre por mais esse degrau conquistado em minha vida, graças aos seus ensinamentos, por ter me ensinado a buscar o conhecimento através dos estudos. Dedico ainda a minha mãe Arlete Amancio, que me apoiou em todos os caminhos que trilhei, a minha querida princesa, filha linda, Maria Luisa, pelo seu sorriso, alegria e carinho que me entusiasmaram a seguir em frente e ao meu esposo Lucas, que sempre esteve ao meu lado.

“O cientista não é o homem que fornece as verdadeiras respostas; é quem faz as verdadeiras perguntas”.

(Claude Lévi-Strauss).

AGRADECIMENTOS

Agradeço a DEUS pela graça da vida e por em sua infinita misericórdia em me ter dado condições de realizar esse curso.

Aos meus pais, compartilho com os senhores que me ensinaram desde criança a ter paixão pela educação.

Ao meu PAI que está no céu, cuja ausência ainda dói demais, mas as lembranças dos seus estudos me motivaram a não desistir dos meus sonhos.

A minha orientadora Professora Dra. Magna Suzana Alexandre Moreira que, em um gesto de grandeza, aceitou me orientar. Que DEUS lhe conceda muitas bênçãos.

Ao meu co-orientador Prof. Dr Fabiano Timbó Barbosa, uma pessoa marcante na minha trajetória do mestrado, ministrou disciplinas no curso de mestrado de um modo magnífico e louvável e em cada reunião para a elaboração desta dissertação e foi uma chuva de sabedoria, disciplina e entusiasmo, professor ensinar é um dom, e o senhor o possui, muito obrigada. Que DEUS lhe conceda muitas alegrias e vitórias.

Ao meu esposo Lucas, por seu carinho e por compartilhar tantos momentos durante o curso de mestrado.

Aos amigos que conheci ao longo do curso de mestrado e, de modo especial, a Marina Moura, por sua amizade e lealdade.

A UFAL (Universidade Federal de Alagoas), através do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), por ter ofertado o curso de mestrado em Ciências da Saúde.

Aos autores dos artigos incluídos.

RESUMO

Existem controvérsias sobre a associação de eventos adversos cardiovasculares e o uso de agentes antipsicóticos em pacientes esquizofrênicos. As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte no mundo e têm sido observadas elevadas taxas de mortalidade nos pacientes com esquizofrenia. Dessa forma, o objetivo desta pesquisa foi determinar se existe associação entre o risco de eventos adversos cardiovasculares e o uso de agentes antipsicóticos em pacientes esquizofrênicos. Foram pesquisados no LILACS de 1982 a novembro de 2015, PUBMED (versão pública do MEDLINE) de 1962 a novembro de 2015, *The Cochrane Controlled Clinical Trials Database* (CENTRAL) 2015 volume 10 e PsycINFO até novembro de 2015. Dois revisores selecionaram e acessaram de forma independente os estudos observacionais que relatavam associação entre eventos adversos cardiovasculares e o uso de agentes antipsicóticos. Três artigos observacionais do tipo coorte foram incluídos para a avaliação de qualidade. A qualidade dos artigos foi avaliada, usando-se a Escala de *Newcastle-Ottawa*, e dois artigos receberam três estrelas e um artigo ganhou quatro estrelas, indicando alto risco de viés. A heterogeneidade clínica foi evidenciada não havendo metanálise. Dados dos artigos de melhor qualidade foram utilizados para estimar resultados preliminares. Essa revisão sistemática apresenta um resultado preliminar das variáveis: Arritmia e mortalidade. Quando analisado a arritmia observou-se que houve um aumento significativo no número de pacientes com esquizofrenia que faz uso de agentes antipsicóticos, em comparação com população que não tem diagnóstico psicótico. A mortalidade por doença cardiovascular demonstrou um aumento significativo no grupo dos participantes que receberam agentes antipsicóticos e eram esquizofrênicos, em comparação com a população geral que não toma antipsicóticos. As evidências encontradas foram insuficientes para demonstrar ou descartar a existência da associação entre o uso de fármacos antipsicóticos para o tratamento de pacientes com esquizofrenia e os eventos adversos cardiovasculares.

Palavras-chave: Antipsicóticos. Associação. Doenças cardiovasculares. Mortalidade. Esquizofrenia. Revisão sistemática. Arritmia. Efeito adverso cardiovascular. Risco.

ABSTRACT

There are controversies about the association of cardiovascular adverse events and the use of antipsychotic agents in schizophrenia patients. Cardiovascular diseases are responsible for the main causes of mortality in the world. And it has been observed high mortality rates in patients with schizophrenia. Thus, the objective of this research was to determine whether there is an association between the risk of cardiovascular adverse events and the use of antipsychotic agents in schizophrenia patients. Were surveyed on LILACS from 1982 to November 2015, PUBMED (public version of MEDLINE) de1962 to November 2015, The Cochrane Controlled Clinical Trials Database (CENTRAL) 2015 volume 10 and PsycINFO until November 2015. Two reviewers selected and accessed from independently observational studies reporting associations between cardiovascular adverse events and the use of antipsychotic agents. Three observational cohort items were included to assess quality. The quality of the articles was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale, in which two articles received three stars and an article won four stars, indicating high risk of bias. Clinical heterogeneity was evident and there is no meta-analysis. Data best quality articles were used to estimate preliminary results. This systematic review shows a preliminary result of the variables: arrhythmia and mortality. When analyzed arrhythmia demonstrated that there was a significant increase in patients with schizophrenia which makes use of antipsychotic agents with compared to people without psychotic diagnosis. Mortality from cardiovascular disease, demonstrating a significant increase in the group of participants who received antipsychotics and schizophrenia were compared to the general population not taking antipsychotics. The evidence found so far were insufficient to demonstrate or rule out the existence of the association between the use of neuroleptic drugs for the treatment of patients with schizophrenia and adverse cardiovascular events.

Keywords: Antipsychotics. Association. Cardiovascular diseases. Mortality. Schizophrenia. Systematic review. Arrhythmia. Cardiovascular adverse effects. Risk.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do método empregado para a execução da revisão sistemática.....	28
Figura 2 – Fluxograma da estratégia de busca.....	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estratégia de busca na base de dados PUBMED.....	27
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos A	37
Tabela 2– Características dos estudos incluídos B.....	38
Tabela 3 – Características dos estudos incluídos C.....	39
Tabela 4 – Avaliação da qualidade metodológica usando Escala de Newcastle Ottawa.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5 – HT	5 - hidroxitriptamina
ASCOT – BPLA	Anglo - Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm
ASG	Antipsicóticos de Segunda Geração
CATIE	Ensaio clínico antipsicóticos em eficácia da intervenção
CENTRAL	Base de dados de ensaios clínicos aleatórios da Colaboração Cochrane, do inglês, <i>The Cochrane Controlled Clinical Trials Database</i>
CID -10	Classificação Internacional de Doenças – 10
CID	Classificação Internacional de Doenças
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
h	hora
H ₁	anti-histamínica
I ²	Teste de Higgins
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NOS	Escala de avaliação para estudos observacionais, do inglês <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS)

O.R.	Razão de chances, do inglês, <i>odds ratio</i>
OMS	Organização Mundial Da Saúde (OMS)
ONAP	Outras desordens não afetivas psicóticas
p	Resultado da análise de teste estatístico representando a proporção esperada ao acaso
PCR	Parada Cardio Respiratória
PRIORI	Antes ou anterior, do latim, <i>Priori</i>
PRISMA	Tópicos relevantes para revisões sistemáticas e metanálises, do inglês, <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	Registro de revisões sistemáticas, do inglês, <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PsycINFO	Base de dados na área de psicologia da <i>American Psychological Association</i>
PUBMED	MEDLARS, do inglês, <i>The Medical Literature Analysis and Retrieval System</i>
QLS-BR	Escala de qualidade de vida, do inglês, <i>Quality of Life Scale</i> - validada para o Brasil
RR	Risco relativo
STATA 13.0	Data Analysis and Stistical software é um aplicativo de computador estatístico <i>Software</i> estatístico, do inglês, <i>Data Analysis and Stistical</i>
STROBE	Orientação para estudos observacionais, do inglês, <i>STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology</i>

Url	Localizador uniforme de recursos, do inglês, <i>Uniform Resource Locator</i>
www	Teia de alcance mundial, do inglês, <i>World-Wild- Web</i>
Z	Teste estatístico da análise global ou teste Z

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Revisão de literatura	17
1.2	Contexto	24
1.3	Hipótese	25
1.4	Objetivo	25
2	MÉTODO	26
2.1	Princípios éticos	26
2.2	Estratégia de busca	26
2.3	Tipo de estudo	27
2.4	Critérios de inclusão	29
2.5	Critérios de exclusão	29
2.6	Extração dos dados	29
2.7	Avaliação do risco de viés	30
2.8	Análise dos Dados	31
2.9	Análise de sensibilidade e da homogeneidade	32
3	RESULTADOS	34
3.1	Seleção dos artigos	34
3.2	Características dos estudos	36
3.3	Medidas de eventos adversos cardiovasculares associados ao tratamento com antipsicóticos	40
3.4	Variáveis	41
3.4.1	Variáveis primárias	41

3.4.1.1	Parada cardiorrespiratória (PCR) associada ao uso de agentes antipsicóticos.....	41
3.4.1.2	Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) associada ao uso de agentes antipsicóticos.....	42
3.4.1.3	Arritmia associada ao uso de agentes antipsicóticos.....	42
3.4.1.4	Isquemia miocárdica associada ao uso de agentes antipsicóticos.....	42
3.4.1.5	Infarto agudo do miocárdio (IAM) associado ao uso de agentes antipsicóticos.....	42
3.4.2	Variáveis secundárias.....	43
3.4.2.1	Mortalidade associada ao uso de agentes antipsicóticos.....	43
3.4.2.2	Qualidade de vida associada ao uso de agentes antipsicóticos.....	44
3.5	Análise de sensibilidade e homogeneidade.....	44
4	DISCUSSÃO.....	45
5	CONCLUSÃO.....	54
	REFERÊNCIAS.....	55
	APÊNDICES.....	61
	APÊNDICE A – Revisão sistemática de revisões sistemáticas.....	62
	APÊNDICE B – Estratégia de busca nas bases de dados pesquisadas.....	63
	APÊNDICE C – Modelo do Formulário para coleta de dados.....	64
	APÊNDICE D – Artigo original incluído na revisão sistemática.....	68
	APÊNDICE E – Artigo original incluído na revisão sistemática.....	74
	APÊNDICE F – Artigo original incluído na revisão sistemática Formulário de Coleta.....	78
	APÊNDICE G – Motivos de exclusão.....	81

ANEXOS.....	85
ANEXO A – Escala de avaliação do risco de viés.....	86
ANEXO B – Email comprovando a submissão do manuscrito ao Jornal Brasileiro de Psiquiatria.....	90
ANEXO C – Registro de protocolo desta pesquisa na base de dados PROSPERO.....	91

1 INTRODUÇÃO

1.1 Revisão de literatura

✓ Esquizofrenia

A esquizofrenia ocorre aproximadamente em 1% da população do mundo, incluindo cerca de 3 milhões nos Estados Unidos. Apesar da prevalência relativamente elevada e uniforme da esquizofrenia, dados correlacionando fatores de risco e mortalidade por doença cardiovascular são escassos (HENNEKENS et al., 2005). A epidemiologia no Brasil é semelhante aos dados encontrados em outros países (MARI; LEITÃO, 2000).

A saúde física de pessoas com doença mental grave é motivo de preocupação, particularmente em relação aos possíveis efeitos adversos dos antipsicóticos. Indivíduos com esquizofrenia têm uma expectativa de vida reduzida em 20% (vinte por cento) em relação à população em geral, e também essa população tem uma maior vulnerabilidade a várias doenças, incluindo diabetes, doença coronária cardíaca, hipertensão e enfisema (MARDER et al., 2004; NEWMAN; BLAND, 1991). A doença cardíaca coronária é a principal causa de mortalidade na maioria dos países desenvolvidos, podendo ser a principal causa de morte no mundo. Um conjunto de explicações para essas vulnerabilidades aponta para estilos de vida das pessoas com doenças mentais graves, que são frequentemente associados com maus hábitos alimentares obesidade, alta taxas de tabagismo e uso de álcool e outras drogas (HENNESSY et al., 2002).

A esquizofrenia é uma psicose crônica que provoca alterações de pensamento, emoções e comportamento. Apresenta um conjunto de diferentes sinais e sintomas caracterizando uma síndrome clínica, cuja origem parece ser multifatorial e em que os fatores genéticos e ambientais podem estar associados ao risco de desenvolver a doença (CARLBORG et al., 2010; SILVA, 2006).

A sintomatologia dos pacientes com esquizofrenia surge na adolescência ou quando adulto jovem, podendo ser classificada em sintomas: positivos ou psicóticos (delírios e alucinações), negativos (embotamento afetivo) e desorganizações (Desorganização conceitual do pensamento, comportamento bizarro) (SILVA, 2006). Também podem existir sintomas cognitivos e de humor. Na fase crônica da

esquizofrenia pode ocorrer uma perda de capacidade de iniciativa e deterioração cognitiva (FALLIN et al., 2005).

O histórico conceitual da esquizofrenia data do final do século XIX e da descrição da demência precoce por Emil Kraepelin. Outro cientista que teve importante influência sobre o conceito atual de esquizofrenia foi Eugen Bleuler. Bleuler (1857-1939) criou o termo “esquizofrenia” (esquizo = divisão, phrenia = mente) que substituiu o termo demência precoce na literatura (SILVA, 2006).

O diagnóstico da esquizofrenia é realizado pelo psiquiatra e, segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID -10), essa patologia é classificada em quatro tipos: paranoide, hebefrênica, catatônica e indiferenciada e existem sinais e sintomas que são comuns aos subtipos de esquizofrenia e eles são descritos como critérios clínicos gerais, entre os quais devem estar presentes um dos seguintes (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1993):

- a) Eco de pensamento, inserção ou bloqueio de pensamento ou irradiação de pensamento;
- b) Delírios de controle, influência ou passividade, claramente relacionados a movimentos do corpo, membros ou pensamentos, ações, sensações específicas e percepção delirante;
- c) Vozes alucinatórias, fazendo um comentário contínuo sobre o comportamento do paciente ou discutindo entre si ou outros tipos de vozes alucinatórias vindas de alguma parte do corpo;
- d) Delírios persistentes de outros tipos, culturalmente inapropriados e completamente impossíveis, tais como identidade religiosa ou política, poderes e habilidades sobre-humanas (ex., ser capaz de controlar o tempo ou entrar em comunicação com seres alienígenas).

De acordo com os critérios gerais, também haverá o diagnóstico de esquizofrenia se o paciente apresentar durante um mês, dois sinais e sintomas dos listados a seguir (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1993):

- a) Alucinações persistentes em qualquer modalidade, que ocorram cotidianamente durante pelo menos um mês, quando acompanhadas por

delírios (que podem ser fugazes) sem conteúdo afetivo claro, ou quando acompanhadas por ideias supervalorizadas persistentes.

- b) Neologismos, quebras ou interpolação no curso do pensamento, resultando em incoerência ou fala irrelevante.
- c) Comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada, negativismo, mutismo e estupor.
- d) Sintomas "negativos" como apatia marcante, escassez de fala e embotamento ou incongruência de respostas emocionais (deve estar claro que isso ocorre em decorrência da depressão ou do uso de antipsicóticos).

Além desses critérios, existem aqueles específicos para os subtipos de esquizofrenia estabelecidos através do CID – 10 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1993):

Na Esquizofrenia Paranóide são descritos as seguintes condições clínicas: a) os delírios ou alucinações devem ser proeminentes (tais como delírios de perseguição, referência, nascimento especial, missão especial, transformação corporal ou inveja; vozes ameaçadoras ou de comando, alucinações de odor ou sabor, sensações sexuais ou outras sensações corporais). b) o embotamento ou incongruência de afeto, sintomas catatônicos ou fala incoerente não devem dominar o quadro clínico, embora possam estar presentes em um grau suave (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1993).

Na esquizofrenia Hebefrênica, um ou dois dos seguintes critérios específicos devem ser encontrados: (1) Afeto embotado ou raso, definido e sustentado; (2) Afeto incongruente ou inapropriado definido e sustentado. (3) Comportamento sem objetivo e desarticulado ao invés de direcionado para uma meta; (4) Distúrbio de pensamento definido, manifestando-se como fala desarticulada, vaga ou incoerente (5) As alucinações ou delírios não devem dominar o quadro clínico, embora possam estar presentes em um grau suave (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1993).

A esquizofrenia catatônica é diagnosticada quando, durante um período de pelo menos duas semanas, um ou mais dos seguintes comportamentos catatônicos estão presentes: (1) Estupor (diminuição marcante na capacidade de reação ao ambiente e redução de movimentos e atividade espontânea) ou mutismo; (2) Excitação (atividade motora aparentemente sem propósito, não influenciada por estímulos externos); (3) Postura inadequada (assumir e manter voluntariamente posturas inadequadas ou bizarras); (4) Negativismo (uma resistência, aparentemente sem motivo, a todas as instruções ou tentativas de ser movido ou a

movimento na direção contrária); (5) Rigidez (manutenção de uma postura rígida contra esforços para ser movido); (6) Flexibilidade cérea (manutenção de membros e do corpo em posições externamente impostas); (7) Automatismo de comando (obediência automática a instruções) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1993).

Assim, na esquizofrenia indiferenciada o diagnóstico é realizado quando a sintomatologia é insuficiente para satisfazer os critérios de quaisquer dos subtipos ou quando existem vários sinais e sintomas para mais de um dos subtipos listados (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1993).

✓ **Tratamento farmacológico**

Os fármacos antipsicóticos, utilizados em esquizofrênicos, foram introduzidos na clínica na década de 1950. Inicialmente denominados de “neurolépticos”, ou “tranquilizantes maiores” (em oposição aos benzodiazepínicos, os “tranquilizantes menores”) (KING; LAKSHMI, 2002; LÓPEZ-MUÑOZ, et al., 2004; MOREIRA; GUIMARÃES, 2007). Os antipsicóticos mais amplamente usados são o haloperidol e a tioridazina. Dados transversais sugerem que a tioridazina pode prolongar o intervalo QT, mais do que o haloperidol, embora apenas uma pesquisa comparou o QT e os efeitos desses fármacos em humanos (HENNEKENS et al., 2005).

Os fármacos antipsicóticos podem controlar os sintomas de esquizofrenia e reduzir a mortalidade, particularmente nos casos que se relacionam com tentativa de suicídio (WALKER et al., 1997). No entanto, os agentes convencionais ou antipsicóticos típicos são associados com altas taxas de sintomas extrapiramidais (ENGER et al., 2004) e outros, muitas vezes intoleráveis, com, efeitos colaterais. Os mais recentes antipsicóticos atípicos têm a eficácia melhorada e possuem menos risco de induzir sintomas extrapiramidais (CASEY, 1999; LEUCHT et al., 1999).

Os fármacos antipsicóticos são amplamente utilizados em pacientes com esquizofrenia, mas também utilizados para outras desordens, incluindo o transtorno bipolar, o estresse pós-traumático, as desordens de personalidade e comportamental e os sintomas psicológicos da demência (NAKAGAWA et al., 2006).

O uso de antipsicóticos convencional ou típico tem sido associado a um risco elevado de disritmia ventricular grave, à parada cardíaca e à morte súbita cardíaca. Em contraste, o uso de antipsicóticos atípicos mais atuais, causa menos sintomas extrapiramidais e tem sido associado com ganho de peso e desenvolvimento de diabetes mellitus. A maioria das mortes causadas pelo uso de antipsicóticos foi por

doenças cardíacas, entre elas a insuficiência cardíaca, a morte súbita e as infecções (HENNESSY et al., 2002; LIPEROTI et al., 2005; RAY, 2001; STRAUS et al., 2004).

A maioria desses fármacos são antagonistas dos receptores da dopamina, embora muitos deles também atuem sobre outros alvos, particularmente nos receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT), o que pode contribuir para sua eficácia clínica (RANG et al., 2012). Por outro lado, alguns estudos evidenciam que a estimulação de receptores glutamato ou muscarínicos podem conferir propriedades antipsicóticas, porém não existe fármaco usual clinicamente desprovido da ação antagonista de dopamina (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Existem aproximadamente trinta tipos distintos de fármacos antipsicóticos para o uso clínico e que podem ser divididos em dois grupos: primeira geração, típicos ou convencionais, como, por exemplo, o haloperidol, clorpromazina, flufenazina, flupentixol, clopentixol e outros e os de segunda geração ou atípicos (RANG, et al., 2012). As diferenças entre ambos os grupos não estão precisamente esclarecidas, mas a literatura relata que depende do perfil do receptor, da incidência de efeitos colaterais extrapiramidais e da eficácia (RANG et al., 2012).

A principal característica farmacocinética da maioria dos antipsicóticos é que eles são lipofílicos, por isso ele tem uma facilidade de passar pela membrana plasmática, acumulando no cérebro, pulmão, circulação fetal, leite materno e em outros tecidos com irrigação intensa (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). A concentração plasmática e o efeito clínico desejado são variáveis, sendo a dosagem terapêutica correta encontrada através da tentativa e erro. Isso se agrava devido aos pacientes não usarem os antipsicóticos conforme prescrito. Desse modo, já que não é previsível a dosagem terapêutica, pode ocorrer à toxicidade aguda dos antipsicóticos, visto que os efeitos biológicos da dosagem inicial geralmente persistem de acordo com a meia-vida da maioria dos antipsicóticos que têm uma duração de 15-30 h, sendo que a depuração depende inteiramente da transformação hepática, pela combinação de reações oxidativas e conjugativas. A administração da maioria dos antipsicóticos é por via oral, mas nas crises de esquizofrenia pode ser administrada por via intra- muscular, e nesse caso, o fármaco permanece no organismo por 2 – 4 semanas, podendo causar efeitos adversos agudos. Se administrado por via oral o efeito de primeira passagem é superior a 98%, enquanto que a administração intramuscular evita grande parte do metabolismo de primeira

passagem e fornece concentrações mensuráveis em 15 – 30 minutos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; RANG et al., 2012).

Muitos dos efeitos adversos dos antipsicóticos são provavelmente mediados pela ligação desses fármacos com os receptores D₂ nos núcleos da base e na hipófise, assim são os efeitos colaterais comuns os distúrbios motores extrapiramidais e os distúrbios endócrinos. A atividade anti-histamínica (H₁) contribui para ações sedativas e antieméticas, mas não para ação antipsicótica (RANG et al., 2012).

✓ **Doença cardiovascular**

A doença cardiovascular é a principal causa mundial de morte, sendo responsável por 17,3 milhões de mortes por ano e existe uma expectativa de aumento da mortalidade para mais de 23,6 milhões em 2030. (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2015). No Brasil elas representam 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos, sendo umas das principais causas de morte (MANSUR; FAVARATO, 2012).

As doenças cardiovasculares comprometem coração e vasos sanguíneos e podem estar relacionadas com um processo chamado de aterosclerose, caracterizado por uma placa que se aloca nas paredes dos vasos sanguíneos e seu acúmulo pode estreitar a luz do vaso (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2015).

Algumas evidências sugerem que a mortalidade para a doença cardiovascular pode estar aumentando em pacientes com esquizofrenia, em comparação com a população em geral (GOFF et al., 2005; OSBY et al., 2000).

Muitos antipsicóticos antigos, como a tioridazina, inibem os canais de potássio cardíacos, podendo então causar efeitos cardiovasculares, o que vem sendo registrado em uma etiqueta de advertência nesses medicamentos vendidos nos Estados Unidos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Apesar de se acreditar que os antipsicóticos atípicos tenham menos efeitos sobre a eletrofisiologia do coração em comparação aos típicos, um estudo retrospectivo demonstrou um risco aumentado para morte súbita cardíaca entre os pacientes que tomam antipsicóticos atípicos (RAY et al., 2009).

Um estudo coorte retrospectivo relatou uma alta prevalência de disfunção cardíaca em pacientes que fizeram uso do fármaco clozapina, entretanto ele não

identificou as patologias que levaram à prescrição dos antipsicóticos, além de não seguir um padrão para diagnosticar a disfunção cardíaca (MURCH et al., 2013).

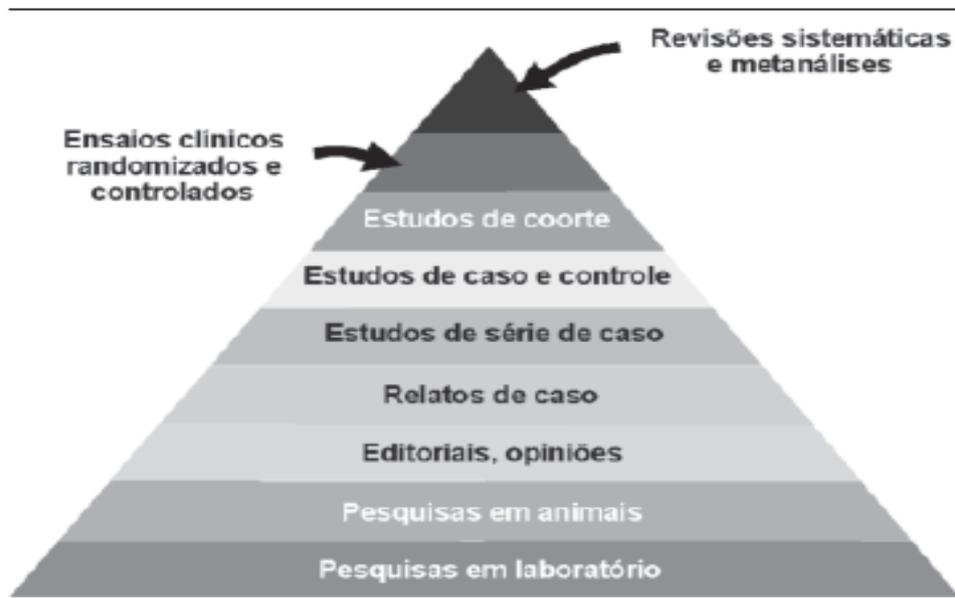
Uma pesquisa realizada pelo Consórcio Internacional de Epidemiologia Psiquiátrica (ICPE) da OMS revelou que, dentre os países da América Latina, o Brasil apresentou a maior prevalência de transtornos mentais (esquizofrenia, depressão, distúrbios afetivos bipolares, distúrbios obsessivos compulsivos) na população adulta de 15-59 anos, com índices elevados para os transtornos da ansiedade, transtornos do humor e os transtornos relacionados ao uso de substâncias psicoativas (SANTOS; SIQUEIRA, 2010).

Pacientes com esquizofrenia têm elevados riscos de doenças cardíacas e arritmia ventricular grave (HENNESSY et al., 2002). Relatos de casos de outras arritmias ventriculares relacionadas com o alongamento do Intervalo QT têm levantado novas preocupações sobre os efeitos cardíacos dos antipsicóticos e isso pode ser um efeito adverso desses fármacos e não apenas o resultado de um perfil alterado fator de risco (GLASSMAN; BIGGER JÚNIOR, 2001; REILLY et al. 2000).

✓ **Revisão sistemática**

A revisão sistemática e a metanálise aparecem no topo da hierarquia da pirâmide de evidência científica e é considerada a evidência que demonstra mais confiabilidade para tomada de decisões em saúde (SAVI; SILVA, 2009).

Pirâmide da evidência



Fonte: Adaptada de SUNY (2001, tradução nossa).

Fonte: (SAVI; SILVA, 2009).

1.2 Contexto

As doenças cardiovasculares foram definidas, nesta revisão sistemática, como sendo as doenças cardíacas que poderiam ter sua etiologia relacionada ao uso de agentes antipsicóticos e possivelmente podem ser consideradas como um evento adverso cardiovascular. Os eventos adversos cardiovasculares considerados nesta revisão sistemática foram: parada cardiorrespiratória, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, isquemia miocárdica e infarto agudo do miocárdio.

Antes de iniciar essa revisão sistemática foi realizada uma busca sistemática a procura de outras revisões sistemáticas que analisaram o tema proposto, sendo encontradas apenas duas revisões sistemáticas disponíveis na literatura analisada. Uma delas analisou a associação do risco de infarto do miocárdio com resultados inconclusivos e a outra analisou um relato de caso sobre síndrome neuroléptica maligna, associada ao uso de agentes neurolépticos (**APÊNDICE A**).

O uso de fármacos antipsicóticos para o tratamento de doenças mentais é considerado como sendo de primeira escolha e, devido à suspeita da associação desta terapia a doenças cardiovasculares, se torna relevante a presente revisão sistemática através de estudos observacionais. Espera-se que os resultados dessa revisão sistemática possam favorecer a tomada de decisão frente à situação clínica analisada a fim de que sejam minimizados os eventos adversos cardiovasculares na população estudada.

O uso de antipsicóticos tem sido associado ao risco do evento adverso cardiovascular, no entanto, dados detalhados sobre a associação entre o uso de antipsicóticos e desenvolvimento de doença cardiovascular são limitados (NAKAGAWA, et al., 2006). As pesquisas têm demonstrado que o risco de desenvolver doença cardiovascular (DCV) e a mortalidade por DCV vêm aumentando, porém os mecanismos envolvidos não são completamente conhecidos (OSBY et al., 2000, RINGEN et al., 2014). Os efeitos cardiovasculares dos antipsicóticos atípicos estão provavelmente relacionados às ações de antagonista em H_1 , 5-HT e receptores muscarínicos (RANG et al., 2012).

1.3 Hipótese

A expectativa de vida dos pacientes com esquizofrenia pode ser reduzida devido a um conjunto de eventos cardiovasculares que ocorrem com maior frequência nesta população (EMUL; KAIELIOGLU, 2015). Os fatores de risco elencados são: hereditariedade, uso de medicamentos para o tratamento da doença psiquiátrica, síndrome metabólica, diabetes melitus e arritmias cardíacas (EMUL; KAIELIOGLU, 2015). A associação de agentes antipsicóticos a eventos adversos cardiovasculares ainda não foi completamente aceita, mas parece ser uma causa importante para o surgimento destes eventos. A hipótese desta pesquisa é que existe associação entre o risco do desenvolvimento de eventos adversos cardiovasculares e o uso de agentes antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia.

1.4 Objetivo

Investigar a associação entre o risco de eventos adversos cardiovasculares e o uso de agentes antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia.

2 MÉTODO

2.1 Princípios éticos

Esta revisão sistemática foi realizada no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde – Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL.

O projeto de pesquisa não necessitou de aprovação de um comitê de ética em pesquisa e foi registrado e publicado na base de dados PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*),: (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015024719).

A pesquisa começou em maio de 2015 e terminou em janeiro de 2016. A última estratégia de busca foi executada em novembro de 2015. **(ANEXO C)**.

A pesquisa dispensa análise pela comissão de ética em pesquisa por tratar-se de uma pesquisa com análise de dados secundários. Foram selecionados artigos científicos de estudos observacionais que relataram a associação entre eventos adversos cardiovasculares em pacientes adultos e o uso de agentes antipsicóticos. Não houve restrições de idiomas.

2.2 Estratégia de busca

Foram selecionados artigos científicos das seguintes bases de dados: Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no período de 1982 a novembro de 2015, PUBMED (versão pública do MEDLINE) no período de 1962 novembro de 2015, *The Cochrane Controlled Clinical Trials Database* (CENTRAL) 2015 volume 10 e PsycINFO (base de dados em psicologia da *American Psychological Association*). O período de pesquisa foi a partir do início de cada banco de dados até novembro de 2015. As referências bibliográficas dos artigos originais também foram observadas.

A estratégia de busca conteve os seguintes termos: agentes antipsicóticos (*antipsychotic agents*), doença mental (*mental disease*) esquizofrenia (*schizophrenia*), doença cardíaca (*cardiac disease*), vista no **Quadro 1**. As estratégias das demais bases de dados podem ser vistas no **APÊNDICE C**.

Quadro 1 – Estratégia de busca da base de dados PUBMED

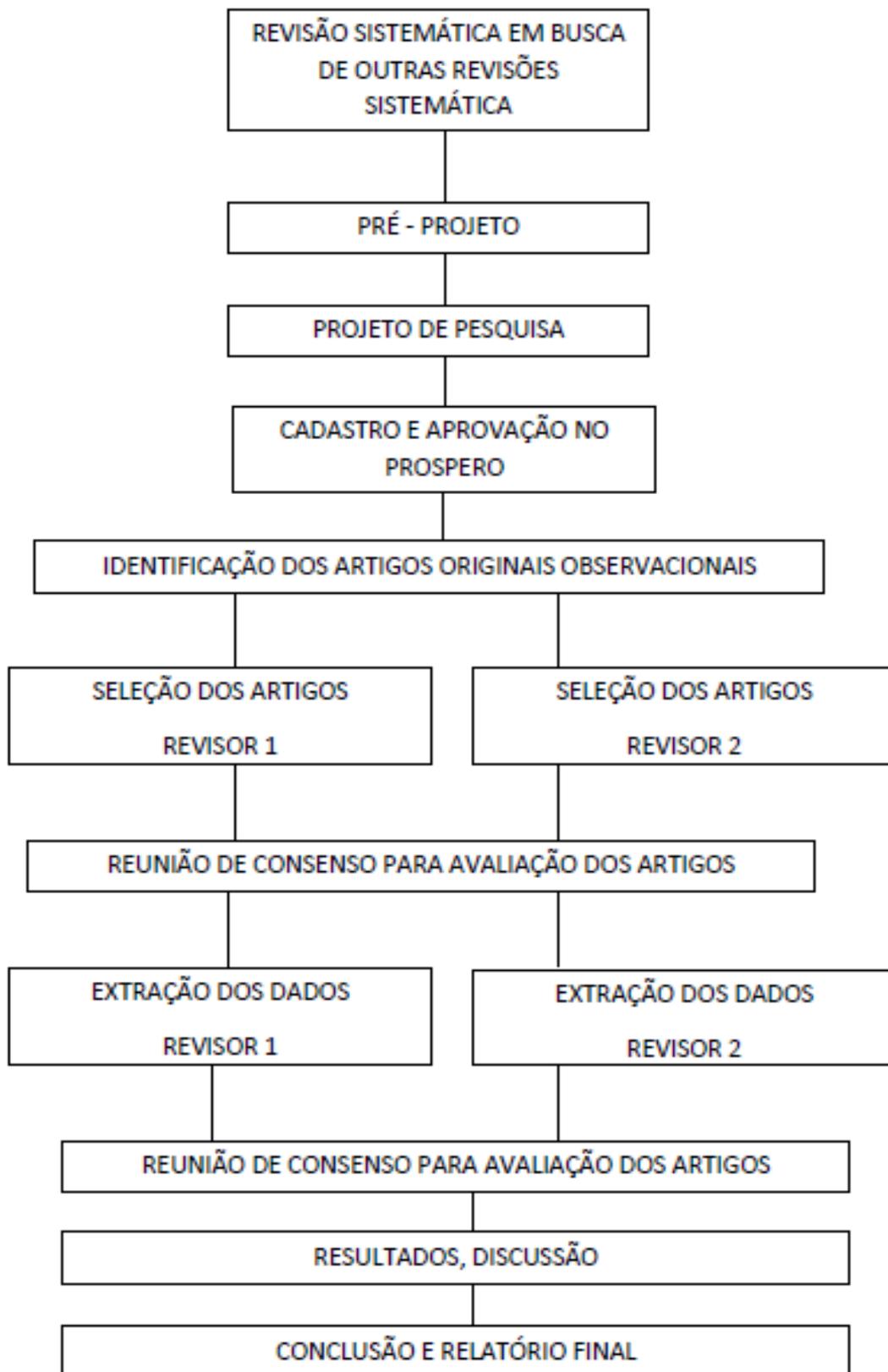
("antipsychotic agents"[Pharmacological Action] OR "antipsychotic agents" [MeSH Terms] OR ("antipsychotic"[All Fields])
AND
"agents"[All Fields]) OR "antipsychotic agents"[All Fields]) AND ("mental disorders" [MeSH Terms] OR ("mental"[All Fields])
AND
"disorders"[All Fields]) OR "mental disorders"[All Fields] OR ("mental"[All Fields] AND "illness"[All Fields]) OR "mental illness"[All Fields] OR "schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields])
AND
("heart diseases"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "heart diseases"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "cardiac disease"[All Fields])

Fonte: Autora

2.3 Tipo de estudo

Artigos originais de estudos observacionais de pacientes portadores de esquizofrenia que foram tratados com fármacos antipsicóticos e comparados aos participantes que receberam placebo, que não receberam o fármaco ou à comunidade em geral.

Figura 1 – Fluxograma do método empregado para a execução da revisão sistemática



Fonte: Autora.

2.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos originais de estudos observacionais que avaliaram o evento adverso cardiovascular e o uso de agentes antipsicóticos, típicos e atípicos, em pacientes adultos portadores de esquizofrenia. Artigos originais que compararam o tratamento de antipsicóticos com nenhuma terapia ou placebo ou medicamento alternativo. Não houve restrição de sexo, etnia ou co-morbidade.

2.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos os artigos originais de estudos observacionais com descrição incompleta dos dados das variáveis, os artigos originais publicados em mais de uma base de dados e os artigos originais cujo tratamento não havia sido descrito corretamente.

2.6 Extração dos dados

De acordo com os critérios de elegibilidade, dois revisores (AASS e MRRVM) selecionaram de forma independente, através da análise de títulos e resumos e quando o resumo não forneceu informações sobre os critérios de elegibilidade, os artigos na íntegra foram avaliados para verificar sua elegibilidade e quando os dados não estavam disponíveis, o autor foi consultado. Os artigos científicos observacionais que se adequaram aos critérios de elegibilidade foram lidos na íntegra e as listas de referências dos artigos incluídos foram analisadas em busca de artigos não encontrados nas bases de dados. Discordâncias entre os revisores foram resolvidas através de consenso.

A extração dos dados dos artigos observacionais foi realizada mediante instrumento padronizado pelos autores que continha as informações a seguir: Método, participantes (número de participantes, critérios de inclusão, critérios de exclusão, idade, gênero (masculino / feminino) e país), grupo de intervenção (fator de risco), grupo controle (fator de risco), variáveis primárias, variáveis secundárias, objetivo, tipos de medicamentos, detalhes de confundimentos, seguimento e notas.
(APÊNDICE C)

Foi realizada uma busca nos artigos incluídos para que foram encontradas as variáveis primárias: parada cardiorrespiratória, insuficiência cardíaca congestiva,

arritmias, isquemia miocárdica, infarto agudo do miocárdio. Variáveis secundárias: mortalidade e qualidade de vida. Em busca de resultados que tinham média, desvio padrão, frequência, prevalência assim como os valores de p e medidas de efeito como risco relativo e a razão de chances.

2.7 Avaliação do risco de viés

Nesta pesquisa foi adotada a escala de avaliação *Newcastle-Ottawa* (NOS) para estudos observacionais. A NOS foi uma colaboração permanente entre a Ottawa Canadá, e a Universidade de Newcastle, Austrália. Ela foi desenvolvida para avaliar a qualidade dos estudos não randomizados com o seu *design*, o conteúdo e a facilidade de uso direcionado para a tarefa de incorporar as avaliações de qualidade na interpretação dos resultados da metanálise (ANEXO A), (WELLS et al., 2000).

A escala tem três dimensões: seleção, comparação e exposição para os estudos caso-controle e seleção, comparação e resultados para os estudos de coorte. Em cada dimensão existem respostas que destacam a melhor qualidade, que é pontuada por uma estrela, quando o item não é descrito recebe pontuação 0 (nula) e quando uma estrela é marcada num item ele recebe um ponto. Uma pontuação igual ou menor que 6 indica má qualidade metodológica. As pontuações de 6 e 7 indicam boa qualidade metodológica. As pontuações de 8 e 9 indicam muito boa qualidade metodológica (WELLS et al., 2000.).

A avaliação do risco de viés foi realizada de forma independente por dois investigadores (AAS e MVM) e as discordâncias foram resolvidas por meio de reuniões de consenso.

Foi planejada a utilização da escala de qualidade (JADAD et al., 1996) para avaliar a qualidade dos ensaios clínicos randomizados que respondessem à pergunta desta pesquisa. Os critérios para a avaliação pela escala de qualidade foram: randomização, mascaramento duplo-cego e o conjunto das perdas e exclusões. Estes itens podem ser descritos da seguinte forma:

- a) Para a randomização: o método de geração da sequência aleatória foi considerado apropriado quando permitiu a cada participante do estudo ter a mesma chance de receber cada intervenção, e quando o investigador não pudesse prever qual seria o próximo tratamento.

- b) Para o mascaramento duplo-cego: um estudo foi considerado duplo-cego quando o termo duplo-cego foi usado. O método foi considerado apropriado quando nem o paciente e nem o responsável pela coleta de dados tiveram como identificar o tipo de tratamento dispensado a cada um, ou, na ausência dessa declaração, se o uso de placebos idênticos ou imitações foram mencionados.
- c) Para as perdas e as exclusões: os participantes que entraram no estudo, mas não completaram o período de observação ou que não foram incluídos na análise e que foram descritos pelos autores dos artigos originais. O número e as razões para as perdas em cada grupo têm que ser declarados. Quando não houver perdas, isso também deve ser declarado no artigo. Quando não houve descrição de perdas houve a atribuição de 0 a esse item.

Um máximo de cinco pontos poderia ser obtido por meio dessa escala, sendo: um ponto para cada sim, um ponto adicional para um método adequado de randomização e um ponto adicional para um método adequado de mascaramento. Quando o termo duplo-cego não foi mencionado, mas houve descrição do mascaramento do paciente e do pesquisador das variáveis, houve pontuação nesse item na escala de qualidade. Um estudo foi considerado de má qualidade quando recebeu dois pontos ou menos na escala de qualidade (JADAD et al., 1996).

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com os preceitos preconizados pelo documento *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA (MOHER et al., 2015).

2.8 Análise dos dados

Foi planejada a análise da avaliação da associação entre o uso de fármaco antipsicóticos típico, atípico, ou ambos e o risco de eventos adversos cardiovasculares. Como existia a possibilidade de se encontrar heterogeneidade entre os artigos originais, foi adotada a análise dos cálculos através do modelo de efeitos aleatórios (DERSIMONIAN; LAIRD ,1986).

Conforme proposto por Higgins, Deeks e Altman, 2011, houve a intenção de que fossem analisados os desvios-padrão e, quando esses não fossem relatados, ou quando não foi possível adquiri-los a partir de outros dados (erro padrão das

médias, intervalos de confiança, valores de p e quando não encontrado os dados estatísticos) os autores iriam ser contatados.

A abordagem aleatória para os estudos de caso - controle foi planejada e, assim, seria estabelecida a *odds ratio* (OR) para associação de ambos os casos - controle, o índice de confiança (95% IC), foi adotado o valor de $p \leq 0,05$ e Z para considerar os resultados das variáveis significativas. Houve a intenção de se analisar a heterogeneidade e foi estabelecido qui-quadrado e considerado o valor de $p \leq 0,1$ (10%) como estatisticamente significativo. Essa abordagem incorpora a heterogeneidade dos efeitos. O modelo pode ser estendido para incluir as co-variáveis relevantes que permitem reduzir a heterogeneidade e as recomendações mais específicas. Houve a intenção de explorar a heterogeneidade estatística com o STATA 13.0, para realizar uma metanálise.

Foi planejada a avaliação do viés de publicação por meio de gráfico de dispersão em funil para avaliar a assimetria deste gráfico (EGGER et. al., 1997).

2.9 Análise de sensibilidade e da homogeneidade

A análise de sensibilidade permite aos revisores alterar critérios entre os artigos originais incluídos, para verificar se os resultados de metanálise se mantêm confirmando os achados, ou se eles se modificam levando a questionamento sobre a qualidade dos resultados encontrados nos artigos originais (HIGGINS; DEEKS; ALTMAN, 2011). Os critérios que podem ser alterados para as variáveis, quando os dados geram metanálise são: os tipos de estudo, ou seja, caso e controle versus coorte ou quaisquer outros tipos de estudo; a qualidade dos estudos, ou seja, NOSGEN 8 ou 9 versus NOSGEN menor 8); e tamanho dos estudos dentro de duas categorias que serão os estudos menores ou iguais a 1000 participantes e maiores que 1000 (MACEDO et al., 2014).

A análise da homogeneidade permite identificar estudos diferentes que estão sendo combinados em metanálise. A pesquisa da heterogeneidade deve sempre ser executada nas metanálises que apresentarem o teste de $I^2 > 30\%$. Foi planejada a pesquisa da heterogeneidade estatística por meio de metanálises sucessivas, retirando-se um artigo original por vez, até a identificação da fonte de heterogeneidade. Os estudos das revisões devem considerar as heterogeneidades cuidadosamente, buscando-se identificar os pontos de discordância entre os

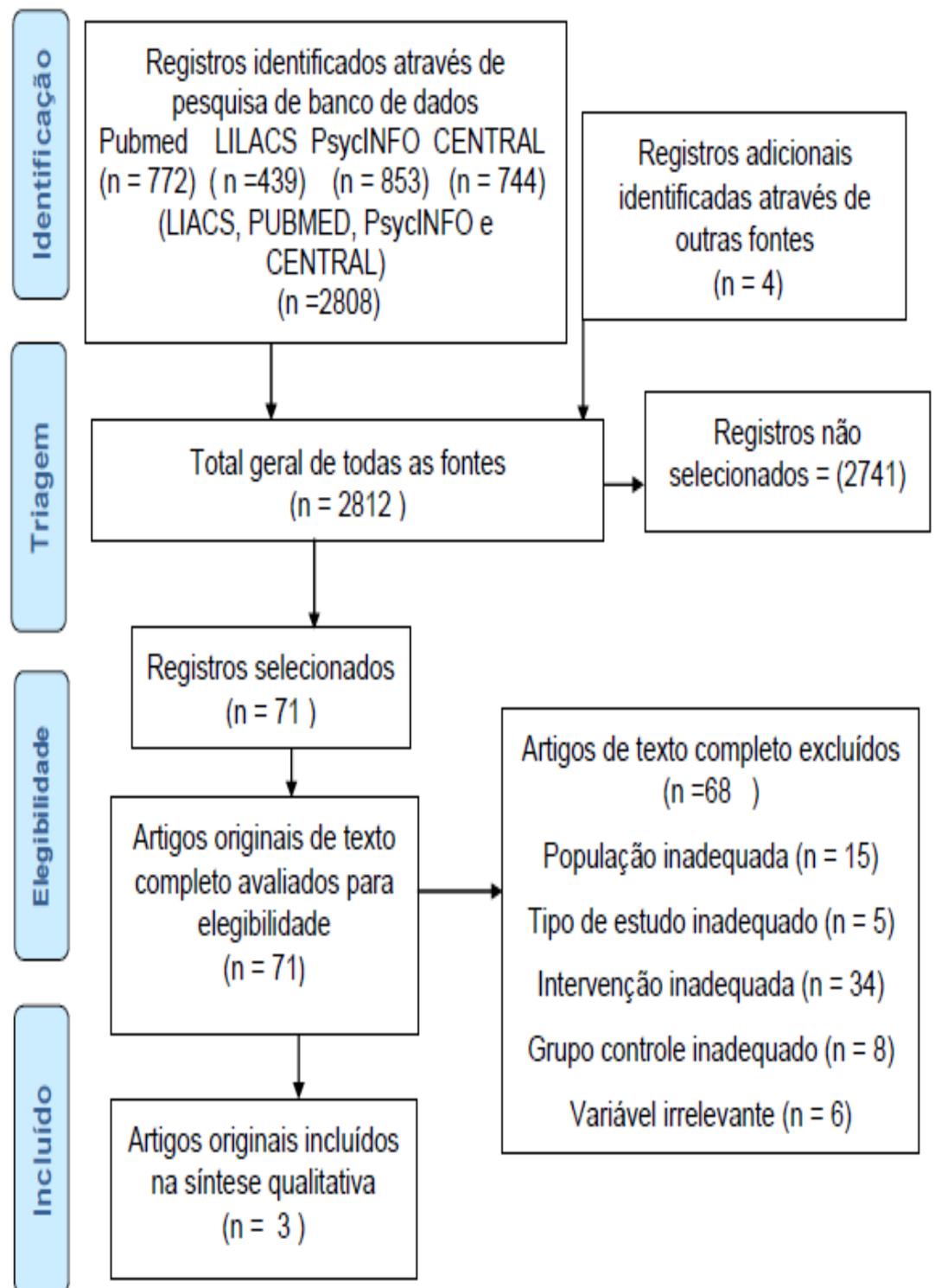
estudos. Uma vez identificados estes pontos de discordância, eles serão desconsiderados numa tentativa de identificar se os resultados unidos em metanálise poderiam gerar alguma informação em benefício dos pacientes, entretanto esse resultado não será considerado válido para a resposta à pergunta da pesquisa.

3 RESULTADOS

3.1 Seleção dos artigos

A busca de publicações identificou 2808 títulos e resumos, dos quais 2741 artigos foram eliminados de acordo com os critérios de elegibilidade, através dos resumos e títulos. Um total de 71 artigos foram considerados potencialmente relevantes e foram lidos na íntegra, mas 15 foram excluídos porque tinham a população inadequada, 5 porque o tipo de estudo era inadequado, 34 porque o tipo de intervenção era inadequada, oito porque o grupo controle era inadequado e seis porque a variável era irrelevante. Foi identificada uma duplicação de artigos científicos que também tinham grupo controle inadequado e, por isso, foram eliminados. (KELLY et al., 2009; KELLY et al., 2010). Um total de 3 artigos: Curkendall et al., 2004 (artigo 1.) Suvisaari et al., 2010 (artigo 2.) e Darbà et al., 2013 (artigo 3.) preencheram os critérios de inclusão e foram considerados relevantes e analisados qualitativamente Figura 2.

Figura 2. Fluxograma da estratégia de busca



Fonte: Autor

3.2 Características dos estudos

Tabela 1, Tabela 2, Tabela 3 . Foram analisados dados de 403.083 pacientes com esquizofrenia e 119.015 participantes do grupo controle. Um dos estudos no artigo 1 observou que no grupo de esquizofrênicos havia 3022 pacientes, e entre eles 1912 (63,5%) tinham doenças cardiovasculares. Já o grupo controle (população geral ou de não esquizofrênicos) tinha um total de 12088, e desses 5.584 (46,2%) tiveram doenças cardiovasculares (CURKENDALL et al., 2004). No artigo 2 foram encontrados oito (13,1%) pacientes do grupo esquizofrenia (61) que tinham doenças cardiovasculares e 53 (86,9%) não apresentaram doença cardiovascular e 857 (12,4%) pacientes do grupo controle (6927) tinham doenças cardiovasculares (SUvisaari et al., 2010). O artigo 3 realizou um modelo de coorte para estimar o risco de eventos cardíacos em pacientes com esquizofrenia, apresentando 400 mil pacientes no grupo esquizofrenia sendo que 99.823 (24,95%) tinham doenças cardiovasculares, e 24.900 (24,9%) do grupo controle (100.000) tinham doenças cardiovasculares (DARBÀ et al., 2013).

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Primeiro autor, ano, país, desenho de estudo e comité de ética	População	Média de idade (anos)	Seguimento	Tamanho da população	Fonte de dados	Limitações do estudo	Variáveis de interesse
CURKENDALL, Suellen M., 2004, Saskatchewan Canadá, estudo de Coorte, não descrito. (Artigo 1)	População geral e pacientes com esquizofrenia.	47 ±DP (Desvio Padrão)	Janeiro de 1996 a março de 1999	Grupo 1. População geral (n=12.088) Pacientes com esquizofrenia (n=3022) Grupo 2. População geral (n=9175) Pacientes com esquizofrenia (n=2405)	Esses dados foram obtidos através do registro de banco de dados de saúde do governo. Foram realizadas entrevistas domiciliares e um exame de saúde no centro de saúde local, ou uma entrevista e exame de saúde condensada de não respondentes em casa.	(1) Identificação das doenças pelo CID 09. (2) Validação nos bancos de dados (3) Ajustes para fatores de risco cardiovasculares limitados a dados administrativos. (4) pacientes tratados exclusivamente por um psiquiatra não eram susceptíveis de ser identificadas para o estudo, a menos que eles foram hospitalizados.	Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) Aritmia Mortalidade

Fonte: Autora

Tabela 2. Características dos estudos incluídos

Primeiro autor, ano, país, desenho de estudo e comitê de ética	População	Média de idade (anos)	Seguimento	Tamanho da população	Fonte de dados	Limitações do estudo	Variáveis de interesse
SUVISAARI, Jaana 2010. Finlândia, estudo de Coorte, aprovado pelo Comitê do Hospital Distrital de Helsínquia e Uusimaa de Ética, e os participantes assinaram termo de livre consentimento. (Artigo 2)	Pacientes com esquizofrenia, outros transtornos psicóticos não afetivos (ONAP) e psicose afetiva.	47 ±DP (Desvio Padrão)	53 ±DP	Sem Doença cardiovascular 1. Sem desordem psicótica: (n= 8070) 2. Esquizofrenia:(n= 53) 3.Outras desordens psicóticas não afetivas (ONAP):(n= 89) Com Doença cardiovascular 1. Sem desordem psicótica: (n= 857) 2. Esquizofrenia: (n= 8) 3.Outras desordens psicóticas não afetivas (ONAP): (n= 10))	Dados identificados através de entrevista domiciliar.	(1) Pequeno número de casos. (2) Limitação no poder estatístico (3) O eletrocardiograma não monitorou tempo suficiente (4) Dosagem da medicação não registada.	Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) Arritmia

Tabela 3. Características dos estudos incluídos

Primeiro autor, ano, país, desenho de estudo e comitê de ética	População	Média de idade (anos)	Seguimento	Tamanho da população	Fonte de dados	Limitações do estudo	Variáveis de interesse
DARBA, Josep 2013, Espanha, estudo de coorte, não descrito. (Artigo 3)	Pacientes com Esquizofrenia e um grupo <i>baseline</i>	41 ±DP	10 anos	Grupo 1. 25.157 pacientes que usaram o fármaco Quetiapina Grupo 2. 24.883 pacientes que usaram o fármaco Risperidona. Grupo 3. 24.514 pacientes que usaram o fármaco ziprasidona, Grupo 4. 25.269 pacientes que usaram o fármaco Olanzapina, Grupo 5. 24.900 (<i>baseline</i>)	Coorte hipotética	(1) Equação de risco modificada, resultando em uma menor incidência de eventos cardiovasculares e um risco elevado. (2) Ausência de dados de ensaios clínicos. (3) Simula eventos futuros, sub ou superestimar a taxa real de eventos coronarianos.	Mortalidade

Fonte: Autora

Um estudo foi realizado na Saskatchewan – Canadá (CURKENDALL et al., 2004), outro na Espanha (SUVISAARI et al., 2010) e um na Finlândia (DARBÀ et al., 2013). Os três artigos eram estudos de coorte. De acordo com a Escala de *Newcastle-Ottawa* que avaliou a qualidade metodológica, um estudo de coorte ganhou 4 estrelas (CURKENDALL et al., 2004), o outro estudo de coorte ganhou 3 estrelas (SUVISAARI et al., 2010) e a outra coorte, uma pontuação de 3 estrelas (DARBÀ et al., 2013), demonstrando um alto risco de viés Tabela 4.

As fichas de coleta dos dados dos artigos incluídos com as características individuais contendo as informações referentes aos artigos incluídos dos estudos observacionais se encontram nos **Apêndices E, F e G**. Os artigos originais de textos completos excluídos, com suas respectivas razões para sua eliminação, se encontram no **Apêndice H** (Motivos de exclusão).

Tabela 4 – Avaliação da qualidade metodológica usando Escala de *Newcastle-Ottawa*

Autor/ano	Seleção	Comparação	Resultado	Total
CURKENDALL, Suellen M. et al., 2004 (Artigo 1)	**	*	*	****
SUVISAARI, Jaana et al., 2010(Artigo 2)	*	*	*	***
DARBÀ, Josep et al., 2013 (Artigo 3)	**	*	0	***

Fonte: Autora

Notas: 1 Nos estudos de coorte foram avaliados seleção, comparação e resultado.

2 Quando o item não é descrito, recebe pontuação 0 (nula) Quando uma estrela é marcada num item, ele recebe um ponto. Uma pontuação igual ou menor que 6 indica alto risco de viés.

3.3 Medidas de eventos adversos cardiovasculares associados ao tratamento com antipsicóticos

Um artigo incluído definiu os casos de arritmia e infarto agudo do miocárdio, de acordo com o estabelecido no CID 9 (CURKENDALL et al., 2004). Outro artigo incluído realizou o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio baseados em eletrocardiograma, exame de saúde e registros de informações (SUVISAARI et al., 2010). E o último artigo incluído descreveu os dados de mortalidade devido a eventos cardiovasculares, a partir do *Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Pressão Julgamento-* (ASCOT-BPLA) (DARBÀ et al., 2013).

Curkendall, 2004 teve como participantes a população em geral combinados para pacientes com esquizofrenia que receberam prescrição de fenotiazina, haloperidol e risperidona. A variável de interesse analisada foi arritmia, infarto agudo do miocárdio e mortalidade.

Darba, 2013 teve como participantes incluídos pacientes com transtorno de espectro da esquizofrenia, que foram alocados em quatro grupos hipotéticos de antipsicóticos de segunda geração (ASG) incluídos no modelo de olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona. Ele relata um grupo baseline que não descreve se ele é o grupo controle, foi enviado e-mail ao autor solicitando esclarecimento, mas não se obteve resposta. A variável de interesse analisada foi a de mortes por eventos cardíacos.

Suvisaari, 2010 teve como participante, pacientes com esquizofrenia, outros transtornos psicóticos não afetivos (ONAP) e psicose afetiva. O tratamento com antipsicóticos foi questionado na entrevista domiciliar. Os tipos de antipsicóticos foram categorizados como de baixa potência (tioridazina, Clorprotixeno, levomepromazina, clorpromazina, promazina, melperona, sulpirida), de alta potência (Flufenazina, haloperidol, flupentixol, zuclopentixol, Periciazina, Perfenazina) e atípica (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina). Foram incluídos antidepressivos tricíclicos como amitriptilina, clomipramina, imipramina, doxepina, nortriptilina e trimipramina. As variáveis incluídas para essa revisão sistemática foram: a arritmia e o infarto agudo do miocárdio. O diagnóstico de infarto do miocárdio não foi significativo, mas comum em pessoas com esquizofrenia.

3.4 Variáveis

3.4.1 Variáveis primárias

3.4.1.1 Parada cardiorrespiratória (PCR) associada ao uso de agentes antipsicóticos

Essa variável não foi descrita em nenhum dos artigos originais incluídos, ou por falta de interesse dos pesquisadores ou porque não existe associação entre essa variável e o uso de antipsicóticos.

3.4.1.2 Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) associada ao uso de agentes antipsicóticos

Esta variável não foi descrita em nenhum dos artigos originais incluídos, ou por falta de interesse dos pesquisadores ou porque não existe associação entre o uso de antipsicóticos e o risco de ICC.

3.4.1.3 Arritmia associada ao uso de agentes antipsicóticos

Essa variável foi descrita em dois artigos, em que num artigo original (SUVISAARI et al., 2010) o resultado foi apresentado através do intervalo de confiança de 95% de (6.3–64.6) e com percentual de 25.9% de casos de esquizofrênicos que apresentaram arritmia em comparação aos grupos que não tinham desordem psicótica e ONAP. A metanálise dessa variável não pôde ser executada devido ao fato de que um dos autores utilizou como grupo controle, pacientes com outras doenças psicoafetivas (SUVISAARI et al., 2010). O outro artigo representa o resultado provisório desta revisão sistemática com os seguintes dados: população de esquizofrênicos (1550/3022) e controle (443/12088), risco relativo ajustado 1,5 (IC 95% 1,2 a 1,8), o que demonstra um aumento significativo da arritmia associada ao uso de agentes antipsicóticos, em comparação com população geral que não toma antipsicóticos (CURKENDALL et al., 2004). Não foi possível realizar metanálise desses dados, pois não foi encontrado outro estudo com dados quantitativos para que fizesse uma comparação.

3.4.1.4 Isquemia miocárdica associada ao uso de agentes antipsicóticos

Não foram identificadas pesquisas sobre Isquemia miocárdica (doença coronariana sem necrose) e o uso de antipsicóticos, ou por falta de interesse dos pesquisadores, ou porque não existe associação entre o uso de antipsicóticos e o risco de Isquemia miocárdica.

3.4.1.5 Infarto agudo do miocárdio (IAM) associado ao uso de agentes antipsicóticos

Foram identificados dois artigos que relatavam sobre IAM. Em um artigo original (SUVISAARI et al., 2010), o resultado foi apresentado através do intervalo

de confiança de 95% (5.4 – 63.5) e com percentual de 24.0% de casos de esquizofrênicos que apresentaram IAM, em comparação aos grupos que não tinham desordem psicótica e ONAP. A metanálise dessa variável não pôde ser executada devido ao fato de que um dos autores utilizou como grupo controle pacientes com outras doenças psicoafetivas. No outro artigo os dados referentes à prevalência de IAM, teve como resultado parcial o risco relativo ajustado de 1,3 (IC 95% 0,9 a 1,9), demonstrando não haver diferença significativa entre o grupo de esquizofrenia e o grupo controle que não tomava agentes antipsicóticos. Porém, os dados referentes à incidência de IAM numa população de esquizofrênicos (103/2405) e controle (459/9175), houve diminuição de IAM no grupo de esquizofrenia (CURKENDALL et al., 2004). Não foi possível realizar metanálise desses dados, pois não foi encontrado outro estudo com dados quantitativos para que fizesse uma comparação.

3.4.2 Variáveis secundárias

3.4.2.1 Mortalidade associada ao uso de agentes antipsicóticos

Essa variável foi descrita em dois artigos. O primeiro relata respectivamente a mortalidade por eventos cardíacos, sendo 9389 atribuídos ao fármaco olanzapina, 9341 ao fármaco quetiapina, 9228 ao fármaco risperidona e 9074 ao fármaco ziprasidona (DARBÀ et al., 2013). A metanálise não pode ser executada devido a esse artigo não relatar quem era seu grupo controle. Foi enviado um e-mail ao autor questionando sobre isto e não se obteve resposta.

No segundo artigo foram identificados os dados referentes à mortalidade por doença cardiovascular, e deste modo, essa revisão sistemática apresenta os dados do artigo como resultado provisório, assim destacado: (260/2405), demonstrando um aumento significativo de mortalidade em esquizofrênicos associada ao uso de agentes antipsicóticos em comparação com a população em geral que não toma agentes antipsicóticos (CURKENDALL et al., 2004). Não foi possível realizar metanálise desses dados, pois não foi encontrado outro estudo com dados quantitativos para que a comparação fosse realizada.

3.4.2.2 Qualidade de vida associada ao uso de agentes antipsicóticos

Essa variável não foi descrita em nenhum dos artigos originais incluídos.

3.5 **Análise de sensibilidade e homogeneidade**

Não pode ser executada, uma vez que ela requer que a metanálise tenha sido previamente realizada.

4 DISCUSSÃO

✓ PERGUNTA DA PESQUISA

O objetivo desta revisão sistemática foi determinar se existe associação entre o risco de eventos adversos cardiovasculares em pacientes adultos com esquizofrenia que foram tratados com agentes antipsicóticos. Nessa revisão sistemática foram encontrados três artigos científicos originais observacionais que responderam à pergunta desta pesquisa e nenhum ensaio clínico randomizado. Esses artigos foram analisados qualitativamente e demonstraram um resultado preliminar devido à heterogeneidade clínica apresentada.

Observou-se que os três artigos foram classificados como sendo de alto risco de viés. A qualidade da evidência de uma revisão sistemática com estudos de alto ou intermediário risco de viés pode ser classificada como muito baixa, devido aos estudos serem realizados com uma má qualidade. Por isso, a resposta da pergunta de pesquisa dessa revisão sistemática é que não se pode comprovar que existe associação entre o uso de antipsicóticos e o risco de eventos adversos cardiovasculares.

✓ METODO DA PESQUISA

As revisões sistemáticas são o padrão de referência para a síntese de evidências na saúde devido ao seu rigor metodológico. Elas são usadas para apoiar o desenvolvimento de diretrizes de prática clínica e informar a tomada de decisão clínica. Elas são baseadas em critérios de elegibilidade pré definidos e conduzida de acordo com uma abordagem metodológica pré-definida, conforme descrito em protocolo associado (MOHER et al., 2015).

O protocolo é um componente essencial do processo de revisão sistemática, pois ele garante que uma revisão sistemática é cuidadosamente planejada e que o previsto é explicitamente documentado antes da sua execução, promovendo, assim, a conduta consistente pela equipe de avaliação, prestação de contas, integridade da investigação e transparência da eventual revisão concluída (MOHER et al., 2015).

Até recentemente, os protocolos de revisão sistemática eram geralmente disponíveis apenas através de algumas organizações como *The Cochrane* e *Campbell Collaboration* e do Instituto Joanna Briggs, para os quais a preparação de

um protocolo é obrigatória. A Universidade de York, que liderou a criação de um registo PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Review*), que permite a documentação permanente de 22 itens obrigatórios e 18 itens opcionais sobre a concepção e realização de uma revisão sistemática (MOHER et al., 2015).

Por isso, nessa revisão sistemática foi realizado o registo do PROSPERO que teve como objetivo fazer com que essa revisão sistemática fosse conhecida antes de ser realizada a fim de reduzir a duplicação não planejada de revisões sistemáticas e, além disso, ao exigir a documentação *a priori* de métodos, o registo facilita o aumento da transparência no processo de revisão, permitindo que os leitores de revisões sistemáticas possam comparar métodos, resultados e análises com antecedência e julgar se mudanças impactam nos resultados da revisão (MOHER et al., 2015).

Também foi utilizado nessa revisão sistemática o PRISMA que é uma diretriz para ajudar os autores a preparar protocolos para revisões sistemáticas planejadas, e ele forneceu um conjunto de verificação de 27 itens e um fluxograma que foram incluídos desde o protocolo a execução nesta revisão sistemática (MOHER et al., 2015).

Dessa forma, uma revisão sistemática tem o intuito de reunir as evidências empíricas que se adequam aos critérios de inclusão especificados para responder a uma questão de pesquisa específica. Usando métodos explícitos e sistemáticos que são selecionados com vista a minimizar viés, assim fornecendo resultados confiáveis a partir dos quais se possam tirar conclusões e tomada de decisão (ANTMAN et al., 1992; OXMAN; GUYATT, 1993). As principais características de uma revisão sistemática são: (a) Objetivo e metodologia de modo reproduzível e explícito; (b) Busca sistemática que tenta identificar todos os estudos que satisfazem os critérios de elegibilidade; (c) Avaliação da validade das conclusões dos estudos incluídos, por exemplo, através da avaliação de risco de viés; e (d) a apresentação sistemática, e síntese, das características e resultados dos estudos incluídos (LIBERATI et al., 2009).

Desse modo, essa revisão sistemática foi realizada com intuito de agregar as evidências publicadas, uma vez que pacientes com esquizofrenia em comparação com a população em geral têm duas a três vezes maior risco de mortalidade (SAHA; CHANT; MCGRATH, 2007). Assim, a mortalidade é elevada em pacientes com esquizofrenia, atribuída possivelmente ao suicídio e causas naturais, incluindo as

doenças cardiovasculares (BROWN; BARRACLOUGH; INSKIP, 2000; MORTENSEN; JUEL, 2000). Outra pesquisa informou sobre a elevada mortalidade natural e não natural nos paciente com esquizofrenia, mas ela não relata a etiologia clínica para essas mortes, além de relatar que nenhum estudo examinou as circunstâncias da morte em detalhes suficientes para identificar as causas exatas do excesso de mortalidade (ANDERSON, et al., 1991; BROWN; BARRACLOUGH; INSKIP, 2000; LESAGE; TRAPANI; TANSELLA, 1990; MORTENSEN; JUEL, 2000). Desse modo, essa revisão também teve o intuito de servir de referência para futuros estudos, a fim de esclarecer possíveis associações.

Nessa revisão sistemática foi identificado como maior fator limitante o fato de fato de um dos autores utilizarem como grupo controle, pacientes com outras doenças psicoafetivas (SUVISAARI et al., 2010), e no outro artigo um dos autores não ter especificado qual era seu grupo controle. Foi enviado um e-mail ao autor questionando sobre isso e não se obteve resposta (DARBA et al., 2013). Essas limitações prejudicaram os resultados dessa revisão sistemática e, por isso, não foi possível realizar uma metanálise e que interferiu na obtenção de um resultado preliminar.

Outras limitações encontradas foram que os artigos científicos relataram sobre mortalidade em pacientes com esquizofrenias, mas não fizeram associação ao uso de antipsicóticos e os artigos científicos relataram sobre mortalidade em pacientes com esquizofrenias, mas não especificaram as doenças cardiovasculares.

Essa revisão sistemática tentou identificar as causas de mortalidade por eventos cardiovasculares como: parada cardiorrespiratória, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia, isquemia miocárdica, infarto agudo do miocárdio e mortalidade e não mortalidade por qualquer causa ou qualquer tipo de evento cardiovascular. O fato de a literatura em geral não descrever as causas de mortalidade impossibilitou a inclusão de diversos artigos. Outro fator limitante foram muitos artigos não especificarem as características dos grupos controle e experimento.

Nos estudos incluídos não havia especificações da dosagem de antipsicóticos prescrita e do tempo de tratamento para o seguimento, porém não pareceram contrapor-se aos critérios de inclusão dessa revisão sistemática.

✓ **VARIÁVEIS ANALISADAS**

A avaliação das variáveis primárias (parada cardiorrespiratória, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, isquemia miocárdica, infarto agudo do miocárdio) e as variáveis secundárias (mortalidade e a qualidade de vida) dessa revisão sistemática poderiam ratificar a relevância da hipótese de que existe associação entre o risco de desenvolver eventos adversos cardiovasculares em pacientes com esquizofrenia que fazem uso de agentes antipsicóticos, porém nem todas as variáveis foram analisadas pelos artigos observacionais incluídos.

As variáveis: parada cardiorrespiratória (PCR), insuficiência cardíaca congestiva, isquemia miocárdica e qualidade de vida não foram avaliadas nos artigos originais incluídos, não permitindo a avaliação dos dados para análise.

A variável PCR foi objeto de estudo de um artigo original do tipo coorte com pergunta de pesquisa semelhante à pergunta desta revisão sistemática, porém esse artigo original não foi incluído, uma vez que, o grupo controle recebeu antipsicóticos e assim não se adequava aos critérios de inclusão dessa revisão sistemática. Nesse estudo de coorte foi demonstrado que a risperidona foi o único fármaco que tinha taxas mais elevadas do que o haloperidol para parada cardíaca e arritmia ventricular (razão da taxa de 1,5, 95% intervalo de confiança 1,1-2,1) e para a morte (1,4 - 1,1 a 1,9) (HENNESSY et al., 2002). E outra pesquisa analisou através de um estudo do tipo caso controle o efeito do uso antipsicóticos convencionais e antipsicóticos atípicos relacionados ao risco de hospitalização por arritmia ventricular ou parada cardíaca, o que foi demonstrado por uma associação duas vezes maior relacionada ao risco de hospitalização por arritmia ventricular ou parada cardíaca. Esse artigo não foi incluído nesta revisão sistemática por não relatar esquizofrenia no título e nem no resumo e pela idade inadequada (LIPEROTI et al., 2005).

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) não foi descrita nos artigos originais observacionais incluídos. Uma pesquisa do tipo coorte foi realizada em pacientes idosos, e comparou a mortalidade em pacientes que usam antipsicóticos convencional e aqueles que usam antipsicóticos atípico. Segundo esse artigo, os idosos eram mais propensos a ter insuficiência cardíaca congestiva e eles associaram o risco de morte mais aos antipsicóticos convencionais que aos antipsicóticos atípicos (SCHNEEWEISS et al., 2007).

A ICC é uma síndrome clínica que apresenta morbidade e mortalidade nas últimas décadas. Na fisiopatologia, além do modelo hemodinâmico predominante nos estudos até a década de 80, têm sido enfatizados os conceitos de ativação

neuro-hormonal (principalmente em relação à ativação do sistema renina angiotensina aldosterona) (DOUGHERTY et al., 1984), de remodelamento ventricular e, mais recentemente, fatores inflamatórios e protrombóticos (TOPOL; TRAILL; FORTUIN, 1985). Estes aspectos fisiopatológicos mantêm forte vínculo entre si, seja na gênese ou na perpetuação dessa síndrome (ANDERSSON; VASAN, 2014).

Em relação à variável isquemia miocárdica, ela não foi avaliada em nenhum dos artigos observacionais incluídos. Uma pesquisa avaliou a prevalência de isquemia miocárdica induzida por estresse mental e nessa pesquisa ficou demonstrado que houve uma prevalência de isquemia miocárdica induzida por estresse mental de 40% (BARBIRATO et al., 2010).

Os artigos observacionais incluídos não analisaram a variável qualidade de vida. Foi encontrada uma pesquisa no Brasil do tipo transversal que analisou a qualidade de vida em homens e mulheres com diagnóstico de esquizofrenia através da *Quality of Life Scale* (QLS-BR) validada para o Brasil e foi demonstrado que mulheres e homens solteiros apresentaram baixa qualidade de vida quando comparados com os casados e mulheres apresentaram melhor qualidade de vida (CARDOSO et al., 2006).

Outra pesquisa também utilizou o QLS em pacientes com esquizofrenia e os pacientes foram randomizados em dois grupos: grupo que recebeu antipsicóticos típicos e outro grupo que recebeu antipsicóticos atípicos. Segundo eles, não há nenhuma desvantagem em termos de qualidade de vida o uso de antipsicóticos atípicos em vez de antipsicóticos típicos (JONES et al., 2006).

A análise inicial dos dados extraídos dos artigos originais que analisaram a variável arritmia demonstrou como resultado preliminar que houve eventos de arritmia associada ao uso de agentes antipsicóticos em comparação à população geral que não toma antipsicóticos (CURKENDALL et al., 2004). Uma pesquisa do tipo coorte teve o objetivo de identificar se a arritmia está associada ao uso de antipsicóticos. Segundo a pesquisa, os pacientes com esquizofrenia tiveram maiores taxas de arritmia ventricular do que o grupo controle e, apesar de esse estudo corroborar com os dados dessa revisão sistemática, esse artigo não foi incluído nesta revisão sistemática devido ao grupo controle e experimento fazer uso de antipsicóticos (HENNESSY et al., 2002). Outra pesquisa do tipo coorte relatou que

existe uma maior prevalência de arritmia em pacientes com esquizofrenia do que os pacientes sem esquizofrenia (BRESEE et al., 2010).

O infarto agudo do miocárdio (IAM) foi analisado em dois dos artigos originais observacionais incluídos (CURKENDALL et al., 2004; SUVISAARI et al., 2010). Houve eventos de IAM nos grupos de pacientes esquizofrênicos que tomavam antipsicóticos. Uma revisão sistemática teve como objetivo verificar se existia a associação entre o uso de antipsicóticos e o risco de IAM e a pesquisa demonstrou que houve heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos, e o que levou a uma resposta inconclusiva à questão de saber se o uso de antipsicóticos está associado à incidência de IAM em adultos (BRAUER; DOUGLAS; SMEETH, 2011).

No IAM existem achados característicos comuns que incluem necrose de coagulação e necrose em banda de contração. O diagnóstico clínico de IAM requer anamnese adequada com algumas combinações de evidências indiretas de necrose miocárdica, como exames bioquímicos (como por exemplo: creatino quinase, troponinas cardíacas) eletrocardiogramas e exames de imagens (ANTMAN et al., 2004). A hipótese de que o IAM está associado ao uso de antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia, não pode ser comprovada nessa revisão, devido à heterogeneidade clínica apresentada nos artigos e por não ter sido possível realizar metanálise.

A análise da variável mortalidade foi descrita em dois dos três artigos originais observacionais incluídos (CURKENDALL et al., 2004; DARBÀ et al., 2013). A análise dos dados desses artigos demonstrou que houve mortalidade no grupo esquizofrenia.

Um grande ensaio clínico que incluiu 18.154 pacientes com esquizofrenia realizado com dados brasileiros e de outros países comparou a mortalidade associada com ziprasidona e olanzapina durante um tempo de seguimento de um ano, o que não demonstrou existir essa associação (STROM et al., 2011). Esse artigo foi excluído da nossa revisão sistemática devido o grupo controle e experimento tomar antipsicóticos.

Outra pesquisa teve o intuito de identificar as causas do excesso de mortalidade nos pacientes com esquizofrenia, e o relato demonstrou que a mortalidade por causas naturais foi duas vezes maior que o esperado e sugeriu que foi devido ao tabagismo, enquanto que as mortes por causas não naturais foi doze vezes maior que o esperado (BROWN; BARRACLOUGH; INSKIP, 2000). Por outro

lado, não foram identificadas as patologias cardiovasculares, os tipos de antipsicóticos utilizados, o critério diagnóstico para identificar os pacientes com esquizofrenia e as causas específicas do excesso de mortalidade. O estudo sugeriu, ainda, que a maior parte do excesso de mortalidade da esquizofrenia pode ser explicada pelos mecanismos conhecidos (BROWN; BARRACLOUGH; INSKIP, 2000), esse relato não menciona esses mecanismos.

A variável mortalidade foi analisada em um grande número de pacientes, nessa revisão sistemática o que demonstrou um resultado provisório favorável à associação entre o uso de antipsicóticos e o risco aumentado de morte. Dessa forma, a pergunta desta pesquisa não pôde ser respondida em definitivo por meio de análise estatística através de metanálise devido à heterogeneidade clínica apresentada nos artigos. Embora já existam artigos demonstrando que existe mortalidade elevada nos pacientes com esquizofrenia (BROWN; BARRACLOUGH; INSKIP, 2000; MORTENSEN; JUEL, 1999; SAHA; CHANT; MCGRATH, 2007).

✓ **IMPLICAÇÕES PARA FUTURAS PESQUISAS**

A controvérsia continua existindo sobre a associação de eventos adversos cardiovasculares e o uso de agentes antipsicóticos e não há evidências suficientes que confirmem ou neguem essa associação, visto que essa revisão sistemática não respondeu a essa controvérsia. O mais adequado, portanto é que sejam realizados estudos de boa qualidade metodológica.

Os autores das futuras revisões sistemáticas de estudos nessa temática deverão seguir alguns itens relevantes: Pergunta da pesquisa: Definida com clareza e objetividade. Objetivo: Determinar a associação entre o risco de eventos adversos cardiovasculares em pacientes adultos com esquizofrenia que foram tratados com agentes antipsicóticos. Descrever as perdas e exclusões. Descrever a ausência das perdas e exclusões caso não ocorram. Cálculo do tamanho da amostra: Realizar alocação do número adequado de pacientes fazendo o cálculo do tamanho da amostra previamente a execução do estudo. Participantes: Definir e eleger critérios de inclusão e exclusão, pacientes com esquizofrenia que fazem uso de antipsicóticos e o controle com pessoas que não tomam antipsicóticos (BARBOSA; CASTRO, 2009).

Nesta pesquisa foi adotada a escala de avaliação *Newcastle-Ottawa* (NOS) para estudos observacionais (WELL et al., 2000). Ela foi desenvolvida para avaliar a qualidade dos estudos não randomizados com o seu *design*, conteúdo e facilidade de uso direcionado para a tarefa de incorporar as avaliações de qualidade na interpretação dos resultados (WELLS et al., 2000).

Os artigos incluídos foram avaliados segundo a NOS. A análise da qualidade dos artigos observacionais incluídos demonstrou que nenhum obteve baixo risco de viés, o que resulta em estudos de alto risco de viés demonstrando uma evidência muito baixa. E também a heterogeneidade clínica impediu que fosse realizada uma metanálise.

Os autores de futuras pesquisas dos tipos: coorte e caso controle, podem melhorar a qualidade de suas pesquisas se observarem as recomendações da publicação intitulada STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology). A publicação STROBE consiste de uma lista de 22 itens, que se relacionam com o título, resumo, introdução, métodos, resultados e seções de discussão de artigos. 18 itens são comuns a estudos de coorte, estudos de caso-controle e estudos transversais, e quatro são específicos para cada um dos três projetos de estudo (VANDENBROUCKE et al., 2007).

✓ IMPLICAÇÕES PARA PRÁTICA CLÍNICA

Dessa forma esta revisão sistemática observou, de modo preliminar, que nos pacientes com esquizofrenia, o uso de agentes antipsicóticos foi associado aos eventos cardiovasculares seguintes: arritmia e mortalidade por doença cardiovascular. Porém, esses resultados não são definitivos e a controvérsia será esclarecida através de novos estudos que apresentem adequado delineamento de pesquisa e a amostra suficiente para responder à pergunta desta revisão sistemática.

Portanto os dados obtidos corroboraram com os dados de outra revisão sistemática com pergunta de pesquisa parecida com a desta revisão sistemática que apresentou heterogeneidade clínica entre os estudos incluídos, levando a uma resposta inconclusiva referente à controvérsia do uso de antipsicóticos associado ao risco de infarto do miocárdio em adultos (BRAUER; DOUGLAS; SMEETH, 2011). No entanto, os dados dessa revisão sistemática não demonstraram evidências

suficientes para determinar se o uso de antipsicóticos está relacionado ao risco de eventos adversos cardiovasculares. Assim, a escolha do tipo antipsicóticos deve levar em consideração a anamnese do paciente, doenças preexistentes, história de doença familiar, exames laboratoriais, exames de imagens e experiência do profissional, no intuito de que sejam minimizados possíveis eventos adversos cardiovasculares.

Ficou demonstrado que existe a hipótese da hiperatividade da dopamina e subatividade do glutamato nos pacientes com esquizofrenia e, desse modo, os sistemas mesolímbico e mesocortical são os possíveis locais em que são mediados os efeitos antipsicóticos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; RANG et al., 2012).

Existem cinco subtipos de receptores de dopamina, a primeira classe funcional D_1 (D_1 e D_2) e a segunda D_2 (D_3 e D_4), sendo atribuído o principal efeito terapêutico ao bloqueio do receptor D_2 (RANG et al., 2012). Esses efeitos incluem tranquilização da agitação psicomotora, diminuição da agressividade, diminuição do isolamento e menos interferência de processos de pensamento desorganizados ou delirantes e alucinações (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Dessa forma, os receptores 5-HT através da via nigroestriatal controlam a liberação de dopamina, como por exemplo os fármacos olanzapina e risperidona. Alguns fármacos antipsicóticos fenotiazínicos (p. ex., periciazina) induzem menos efeitos adversos extrapirarnidais que outros, e isso está relacionado com sua afinidade como antagonistas muscarínicos. Além disso, alguns dos fármacos atípicos mais recentes apresentam propriedades de antagonistas muscarínicos (olanzapina) (RANG et al., 2012).

5 CONCLUSÃO

As evidências encontradas até o presente momento foram insuficientes para demonstrar ou descartar a existência da associação entre o uso de fármacos neurolépticos para o tratamento de pacientes com esquizofrenia e os eventos adversos cardiovasculares. As respostas encontradas nessa revisão sistemática foram provisórias e a pergunta desta pesquisa requer novos estudos de boa qualidade e com tempo de seguimento adequado para que ela seja respondida de forma definitiva na prática clínica diária.

REFERÊNCIAS

AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Heart disease and stroke statistics** – At-a-Glance. Dallas, 2015. Disponível em: <http://www.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_470704.pdf>. Acesso em: 5 dez. 2015.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. **What is cardiovascular disease?** Dallas, 2015. Disponível em: <http://www.heart.org/HEARTORG/Caregiver/Resources/WhatisCardiovascularDisease/What-is-Cardiovascular-Disease_UCM_301852_Article.jsp#.VmK7_fzIYfQ>. Acesso em: 5 dez. 2015.

ANDERSON, C. et al. Disabilities and circumstances of schizophrenic patients — a follow-up study: V. Cause of death. **Br. J. Psychiatry Suppl.**, London, n. 13, p. 30-33, 44-46, 1991.

ANDERSSON, C.; VASAN, R. S. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. **Heart Fail. Clin.**, Philadelphia, v. 10, n. 3, p. 377-388, 2014.

ANTMAN, E. M. et al. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: treatments for myocardial infarction. **Jama**, Chicago, v. 268, n. 2, p. 240-248, 1992.

ANTMAN, E. M. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). **J. Am. Coll. Cardiol.**, [New York], v. 44, n. 3, p. 671-719, 2004.

BARBIRATO, G. B. et al. Prevalência de isquemia induzida por estresse mental. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 94, n. 3, 2010.

BARBOSA, F. T.; CASTRO, A. A. Anestesia neuroaxial comparada à anestesia geral para revascularização dos membros inferiores em idosos. revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos aleatórios. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Campinas, v. 59, n. 2, p. 234-243, 2009.

BRESEE, L. C. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study. **Schizophr. Res.**, Amsterdam, v. 117, n. 1, p. 75-82, 2010.

BRAUER, R.; DOUGLAS, I.; SMEETH, L. The association between antipsychotic agents and the risk of myocardial infarction: a systematic review. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, London, v. 72, n. 6, p. 871-878, 2011.

BROWN, S.; BARRACLOUGH, B.; INSKIP, H. Causes of the excess mortality of schizophrenia. **Br. J. Psychiatry**, London, v. 177, n. 3, p. 212-217, 2000.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. (Org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. Tradução Augusto Langeloh e outros. 12. ed. Porto Alegre: McGraw Hill Brasil, 2012.

CARDOSO, C. S. et al. Qualidade de vida e dimensão ocupacional na esquizofrenia: uma comparação por sexo. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 6, p. 1303-1314, 2006.

CARLBORG, A. et al. Suicide in schizophrenia. **Expert Rev. Neurother.**, London, v. 10, n. 7, p. 1153-1164, 2010.

CASEY, D. E. Tardive dyskinesia and atypical antipsychotic drugs. **Schizophr. Res.**, Amsterdam, v. 35, p. S61-S66, 1999.

CURKENDALL, S. M. et al. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. **J. Clin. Psychiatry**, Memphis, v. 65, n. 5, p. 715-720, 2004.

DARBÀ, J. et al. A simulation model to estimate 10-year risk of coronary heart disease events in patients with schizophrenia spectrum disorders treated with second-generation antipsychotic drugs. **Ann. Clin. Psychiatry**, New York, v. 25, n. 1, p. 17-26, 2013.

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. **Control Clin Trials**, [New York], v. 7, n. 3, p. 177-188, 1986.

DOUGHERTY, A. H. et al. Congestive heart failure with normal systolic function. **Am. J. Cardiol.**, New York, v. 54, n. 7, p. 778-782, 1984.

EGGER, M. et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **Bmj**, London, v. 13, n. 7109, p.629-634,1997.

EMUL, M.; KAIELIOGLU, T. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: current perspectives. **Neuropsy. Chiatr. Dis.Treatment**. Albany, v. 11, p. 2493-2503, 2015.

ENGER, C. et al. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. **J. Nerv. Ment. Dis.**, Baltimore, v. 192, n. 1, p. 19-27, 2004.

FALLIN, M. D. et al. Bipolar I disorder and schizophrenia: a 440–single-nucleotide polymorphism screen of 64 candidate genes among Ashkenazi Jewish case-parent trios. **Am. J. Hum. Genet.**, Baltimore, v. 77, n. 6, p. 918-936, 2005.

GLASSMAN, A. H.; BIGGER JÚNIOR, J.T. Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. **Am. J. Psychiatry**, Arlington, v. 158, n. 11, p.1774–1782, 2001.

- GOFF, D. C. et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia Patients from the CATIE study and matched controls. **Schizophr. Res.**, Amsterdam, v. 80, n. 1, p. 45-53, 2005.
- HENNEKENS, C. H. Clinical and research challenges in risk factors for cardiovascular diseases. **Eur. Heart J.**, London, 21, n. 23, p.1917–1921, 2000.
- HENNEKENS, C. H. et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. **Am. Heart J.**, St. Louis, v. 150, n. 6, p. 1115-1121, 2005.
- HENNESSY, S. et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. **Bmj**, v. 325, n. 7372, p. 1070, 2002.
- HIGGINS, J. P. T.; DEEKS, J. J.; ALTMAN, D. G. Altman on behalf of the Cochrane Special topics in statistics. In: HIGGINS, J. T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**: Cochrane Collaboration. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2011. p. 481-529. (Cochrane book series).
- JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control. Clin. Trials**, New York, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.
- JONES, P. B. et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second-vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (Cutlass 1). **Arch. Gen. Psychiatry**, Chicago, v. 63, n. 10, p. 1079-1087, 2006.
- KELLY, D. L. et al. Cardiovascular disease mortality in chronic schizophrenia patients treated with clozapine. **J. Clin. Psychiatry**, Memphis, v. 71, n. 3, p. 304-311, 2010.
- KELLY, D. L. et al. Cigarette smoking and mortality risk in people with schizophrenia. **Schizophr. Bull.**, [Washington], v. 37, n. 4, p. 832-838, 2011. [Advance Access publication on 2009]. Disponível em: <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/37/4/832.full.pdf+html>. Acesso em: 5 ago. 2015.
- KING, C.; LAKSHMI N. P. V. What is in a name? The evolution of the nomenclature of antipsychotic drugs. **J. Psychiatry Neurosci.**, Ottawa, v. 27, n. 3, p. 168-175, 2002.
- LESAGE, A. D.; TRAPANI, V.; TANSELLA, M. Excess mortality by natural causes of Italian schizophrenic patients. **Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci.**, Berlin, v. 239, n. 6, p. 361-365, 1990.
- LEUCHT, S. et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotic olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Schizophr. Res.**, Amsterdam, v. 35, n. 1, p. 51–68, 1999.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 151, n. 4, p. W65-W94, 2009

LIPEROTI R, G. G. et al. Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 165, n.6, p. 696–701, 2005.

LÓPEZ-MUÑOZ , F. et al. Half a century since the clinical introduction of chlorpromazine and the birth of psychopharmacology. **Progr Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry**, Oxford, v. 28, n.1, p.205-208, 2004.

MACEDO, A. F. et al. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. **BMC Med.**, [London], v. 12, n. 1, p. 51, 2014.

MANSUR, A. de P.; FAVARATO, D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011. **Arq. Bras. Cardiol**, Rio de Janeiro, v. 99, n. 2, p. 755-761, 2012.

MARDER, S. R. et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. **Am. J. Psychiatry**, Arlington, v. 161, n. 8, p. 1334-1349, 2004.

MARI, J. J.; LEITÃO, R. J. A epidemiologia da esquizofrenia. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 22, supl. 1, p. 15-17, 2000.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Syst. Rev.**, London, v. 4, p. 1, 2015.

MOREIRA, F. A.; GUIMARÃES, F. S. Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, Ribeirão Preto, v. 40, n. 1, p. 63-71, 2007.

MORTENSEN, P. B.; JUEL, K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. **Br. J. Psychiatry**, London, v. 163, p. 183-189, 1993.

MURCH, S. et al. Echocardiographic monitoring for clozapine cardiac toxicity: lessons from real-world experience. **Australas. Psychiatry**, London, v. 21, n. 3, p.258-261, 2013.

NAKAGAWA, S. et al. Antipsychotics and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case–control study. **J. Intern. Med.**, Oxford, v. 260, n. 5, p. 451-458, 2006.

NEWMAN S. C.; BLAND, R. C. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. **Can. J. Psychiatry**, [Ottawa], v.36, n. 4, p. 239–245, 1991.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Classificação Internacional das Doenças, CID-10**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.

OSBY, U. et al. A mortalidade e causas de morte na esquizofrenia no Condado de Estocolmo, Suécia. **Schizophr. Res.**, Amsterdam, v. 45, n. 1, p. 21-28, 2000.

OXMAN, A. D.; GUYATT, G. H. The science of reviewing research. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, New York, v. 703, p. 125-133, 1993.

RANG, H. P. et al. Rang and Dale farmacologia. Rio de Janeiro: Churchill Livingstone Elsevier, 2012.

RAY, W. A. et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 360, n. 3, p. 225-235, 2009.

REILLY, J. G. et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. **Lancet**, London, v. 355, n. 9209, p. 1048-1052, 2000.

RINGEN, P. A. et al. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease – a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. **Front. Psychiatry**, Switzerland, v. 5, p. 137, 2014.

SAHA, S.; CHANT, D.; MCGRATH, J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time?. **Arch. Gen. Psychiatry**, Chicago, v. 64, n. 10, p. 1123-1131, 2007.

SANTOS, E. G.; SIQUEIRA, M M. Prevalência dos transtornos mentais na população adulta brasileira: uma revisão sistemática de 1997 a 2009. **J. Bras. Psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v. 59, n. 3, p. 238-246, 2010.

SAVI, M. G. M.; SILVA, E. L. da. O fluxo da informação na prática clínica dos médicos residentes: análise na perspectiva da medicina baseada em evidências. **Ci. Inf.**, Brasília, DF, v. 38, n. 3, p. 177-191, 2009.

SCHNEEWEISS, S. et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. **CMAJ**, Ottawa, v. 176, n. 5, p. 627-632, 2007.

SILVA, R. C. B. Esquizofrenia: uma revisão. **Psicol. USP**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 263-285, 2006.

STRAUS, S. M. et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 164, p. 1293–1297, 2004.

STROM, B. L. et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with schizophrenia: The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). **Am. J. Psychiatry**, Arlington, v. 168, n. 2, p. 193-201, 2011.

SUVISAARI, J. et al. Coronary heart disease and cardiac conduction abnormalities in persons with psychotic disorders in a general population. **Psychiatry Res.**, Amsterdam, v. 175, n. 1-2, p. 126-132, 2010.

TOPOL, E. J.; TRAILL, T. A.; FORTUIN, N. J. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 312, n. 5, p. 277-283, 1985.

VANDENBROUCKE, J. P. et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 147, n. 8, p. W163-W194, 2007.

WALKER, A. M. et al. Mortality in current and former users of clozapine. **Epidemiology**, [Cambridge], v. 8, n. 6, p. 671–677, 1997.

WELLS, G. A. et al. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses**. 2011. Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp> Acesso em: 5 dez.2015.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Revisão sistemática de revisões sistemáticas

A associação entre o uso de antipsicóticos em pacientes adultos e o risco de eventos adversos cardiovasculares: revisão sistemática de revisões sistemáticas.

Autor. Ana Amancio Santos da Silva. Email: ana.amanciophysio@gmail.com.

Contexto. O aumento da carga de doença cardiovascular pode estar relacionada com os efeitos adversos no perfil do fator de risco encontrado em muitos pacientes com esquizofrenia, incluindo uma alta prevalência de tabagismo a obesidade, maus hábitos alimentares, e inatividade física. Além do uso convencional de antipsicóticos tem sido associada com um risco elevado de disritmia ventricular grave, parada cardíaca e morte súbita cardíaca. Pacientes esquizofrênicos podem ser menos sensíveis à dor física associada a doenças e ferimentos, diante disso o paciente e o médico interpretar mal os sintomas de infarto do miocárdio. A **pergunta desta revisão de revisões sistemáticas** foi: quantas revisões sistemáticas estão disponíveis na literatura que analisaram a associação entre o uso de antipsicóticos em pacientes adultos e o risco de eventos adversos cardiovasculares?

Objetivo. Identificar revisões sistemáticas que avaliaram associação entre o uso de antipsicóticos em pacientes adultos e o risco de eventos adversos cardiovasculares.

Método. Não houve restrição de idiomas. As referências dos artigos incluídos também foram observadas. Os critérios de seleção foram: revisões sistemáticas com associação entre antipsicóticos e eventos adversos; e estudo com pacientes adultos. Estratégia de busca para estudos publicados na Pubmed (1962 e abril de 2015) foi: ("**antipsychotic agents**"[Pharmacological Action] OR "**antipsychotic agents**"[MeSH Terms] OR ("**antipsychotic**"[All Fields] AND "**agents**"[All Fields]) OR "**antipsychotic agents**"[All Fields]) AND **mental**[All Fields] AND ("**disease**"[MeSH Terms] OR "**disease**"[All Fields] OR "**diseases**"[All Fields]) AND **effects**[All Fields] AND **adverse**[All Fields] AND ("**review**"[Publication Type] OR "**review literature as topic**"[MeSH Terms] OR "**systematic review**"[All Fields]). **Resultados.** A última busca ocorreu em fevereiro de 2015. No total foram identificados 287 títulos. Após filtragem e aplicação dos critérios de inclusão um total de 10 artigos originais foram identificadas como válidas para a leitura completa. Foram incluídos cinco artigos de revisões sistemáticas. Foram excluídas duas revisões sistemáticas: uma revisão sistemática publicada em 2012 abordava efeito colateral extrapiramidal sem associar com doenças cardiovasculares; a outra revisão sistemática publicada em 2008 analisou efeitos adversos metabólicos. Foi identificada uma revisão sistemática publicada em 2011 abordando a associação entre os agentes antipsicóticos e o risco de infarto agudo do miocárdio. Essa revisão não apresentou resultados de metanálise devido a heterogeneidade clínica e metodológica nos estudos identificados. A outra revisão sistemática selecionada publicada em 1997 abordava a síndrome neuroléptica maligna e um relato de caso.

Conclusão. Foram encontradas duas revisões sistemáticas disponíveis na literatura analisada. Uma delas analisou a associação entre o uso de antipsicóticos e o risco de infarto agudo do miocárdio com resultados inconclusivos e a outra revisão sistemática fez análise de artigos originais sobre a síndrome neuroléptica maligna.

Palavras-chave. Antipsicóticos; doença mental; cardiovascular.

APÊNDICE B - Estratégia de busca nas bases de dados pesquisadas.

LILACS

1. ((antipsychotic AND agents AND disease AND mental)) AND db:("LILACS") .(51 ENCONTRADOS)

Data do último acesso: 24/06/2015

2. ((antipsychotic AND agents AND disease) AND (instance: "regional") AND (db:("LILACS"))) (194 ENCONTRADOS)

Data do último acesso: 24/06/2015

THE COCHRANE CONTROLLED CLINICAL TRIALS DATABASE (CENTRAL)

(Agentes antipsicóticos AND doença mental) AND db :("COCHRANE-CENTRAL").
538

Data do último acesso: 24/06/2015

PsycINFO

agents antipsychotics and disease mental.

(<http://psycnet.apa.org/index.cfm?fa=search.searchResults&id=256DEC97-AAB6-1E1F-AE77-631EEA732A88&dbTab=pi>)

Data do último acesso: 24/06/2015

APÊNDICE C – Modelo do Formulário para coleta de dados

Formulário para inclusão dos estudos selecionados

ID do estudo: _____

Título resumido: _____

Revista/ANO de publicação: _____

Identidade no MEDLINE: _____

1. Tipo de estudo responde a pergunta de pesquisa?

Sim	()
Não	()

2. Tipo de participantes responde a pergunta de pesquisa?

Sim	()
Não	()

3. Tipo de observação ou fator de risco responde a pergunta de pesquisa?

Sim	()
Não	()

4. As variáveis respondem a pergunta de pesquisa?

Sim	()
Não	()

Se este artigo foi excluído por receber uma resposta não indique qual o motivo para esta exclusão

Formulário para coleta de dados dos estudos incluídos

ID do estudo: _____

Título resumido: _____

Revista/ANO de publicação: _____

Identidade no MEDLINE: _____

Item	Descrição no artigo publicado
Método	
Participante	Número de participantes: Critérios de inclusão: Critérios de exclusão: Não descrito Idade (média anos \pm desvio padrão): Gênero (M/F): País:
Grupo da observação/fator de risco	
Grupo de comparação/controle	
Variáveis	
Seguimento	
Objetivo	
Fonte de dados de medicação (tipos)	
Detalhes de confundimento	
Data de coleta	
Notas	

REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Esse artigo possui alguma referência de artigos publicados com potencial para participar dessa pesquisa ainda não identificado pelos autores dessa revisão?		
Primeiro autor	Jornal / Conferência	Ano de publicação
Esse artigo possui alguma referência de artigos não publicados com potencial para participar dessa pesquisa ainda não identificado pelos autores dessa revisão?		
Primeiro autor	Jornal / Conferência	Ano de publicação

Formulário para extração de dados das variáveis dos estudos incluídos

ID do estudo: _____

Título resumido: _____

Revista/ANO de publicação: _____

Identidade no MEDLINE: _____

EXTRAÇÃO DOS DADOS

Variáveis dicotômicas

Variável	Unidade de medida	Grupo experimental		Grupo controle	
		Observação/fator de risco		Comparação/controle	
		Observados	n	Observados	n

Legenda: n = número de participantes.

APÊNDICE D – Artigo original incluído na revisão sistemática

Formulário para coleta de dados

Formulário para inclusão dos estudos selecionados

ID do estudo: CURKENDALL et al., 2004

Título resumido: Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada

Revista/ANO de publicação: Journal of Clinical Psychiatry /2004

Identidade no Pubmed: 16039877

1. Tipo de estudo responde a pergunta de pesquisa? coorte

Sim	(x)
Não	()

2. Tipo de participantes responde a pergunta de pesquisa?

Sim	(X)
Não	()

3. Tipo de observação ou fator de risco responde a pergunta de pesquisa?

Sim	(x)
Não	()

4. As variáveis respondem a pergunta de pesquisa?

Sim	(X)
Não	()

Se este artigo foi excluído por receber uma resposta não indique qual o motivo para esta exclusão

Formulário para coleta de dados dos estudos incluídos

ID do estudo: CURKENDALL et al., 2004

Título resumido: Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada

Revista/ANO de publicação: Journal of Clinical Psychiatry /2004

Identidade no Pubmed: 16039877

Item	Descrição no artigo publicado
Método	Coorte
Participante	Número de participantes: 3022 Critérios de inclusão: Não descrito Critérios de exclusão: Não descrito Idade (média anos±dp): Média: ± 47 anos média (pacientes com esquizofrenia) Gênero (M/F): Masculino e feminino País: Saskatchewan – (Canadá)
Grupo da observação/fator de risco	Pacientes com esquizofrenia
Grupo de comparação/controle	População em geral combinados para pacientes com esquizofrenia
Variáveis	<ul style="list-style-type: none"> • Comorbidades (hipertensão, hiperlipidemia, doença cardiovascular, doença pulmonar) • IAM (Infarto Agudo do Miocárdio) • Arritmias • Arritmias ventriculares • Sincope • Insuficiência cardíaca • Stroke • Isquemia transitória cerebral • Diabetes Mellitus • Mortalidade (suicídio, Morte súbita, mortalidade por doença cardiovascular)

Resultados das variáveis	<ul style="list-style-type: none"> • A prevalência de morbidade em pacientes com esquizofrenia, aumentou significativamente odds ratio ajustados ao risco foram os seguintes: arritmia, 1,5 (IC 95% = 1,2-1,8); síncope, 4,0 (IC 95% = 2,0-7,9); insuficiência cardíaca, 1,7 (95% CI = 1,4-2,2); acidente vascular cerebral, 2,1 (IC de 95% = 1,6 a 2,7); isquemia cerebral transitória, 2,6 (95% CI = 1,7-3,7); e diabetes, 2,1 (95% CI = 1,8-2,4). Chances de infarto agudo do miocárdio, doença isquêmica do coração e arritmias ventriculares não foram significativamente diferentes daqueles para o grupo de comparação. No que diz respeito a incidência de morbidade e mortalidade nos pacientes, o risco relativo ajustado foi aumentada significativamente por arritmia ventricular, 2,3 (95% CI = 1,2-4,3); insuficiência cardíaca, 1,6 (IC de 95% = 1,2 a 2,0); acidente vascular cerebral, 1,5 (IC de 95% = 1,2 a 2,0); diabetes, 1,8 (95% CI = 1,2-2,6); todas as causas de mortalidade, 2,8 (IC 95% = 2,3-3,4); e mortalidade cardiovascular, 2,2 (95% CI = 1,7-2,8).
Seguimento	Janeiro de 1996 até março de 1999
Objetivo	Estimar a prevalência, incidência e mortalidade cardiovascular entre pacientes com esquizofrenia e avaliação do aumento da prevalência e incidência da mortalidade por doenças cardiovascular na população geral.
Fonte de dados de medicação (tipos)	Fenotiazina, haloperidol e risperidona
Detalhes de confundimento	<ol style="list-style-type: none"> (1) Identificação das doenças pelo CID 09. (2) Validação nos bancos de dados (3) Ajustes para fatores de risco cardiovasculares limitados a dados administrativos. (4) Pacientes tratados exclusivamente por um psiquiatra não eram susceptíveis de ser identificadas para o estudo, a menos que eles foram hospitalizados.
Data de coleta	Janeiro de 1996 até março de 1999
Notas	Pessoas com esquizofrenia parecem estar em maior risco de morbidade e mortalidade cardiovascular do que os da população em geral.

REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Esse artigo possui alguma referência de artigos publicados com potencial para participar dessa pesquisa ainda não identificado pelos autores dessa revisão?		
Primeiro autor	Jornal / Conferência	Ano de publicação
Brown, S. et al.	<i>British Journal of Psychiatry</i>	(2000)
Esse artigo possui alguma referência de artigos não publicados com potencial para participar dessa pesquisa ainda não identificado pelos autores dessa revisão?		
Primeiro autor	Jornal / Conferência	Ano de publicação

ID do estudo: CURKENDALL et al., 2004

Título resumido: Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada

Revista/ANO de publicação: Journal of Clinical Psychiatry /2004

Identidade no Pubmed: 16039877

EXTRAÇÃO DOS DADOS

Variáveis dicotômicas

Comparação, 1994 - 1995

Variável	Unidade de medida	Grupo experimental		Grupo controle	
		Observação/fator de risco		Comparação/controle	
		Observados	N	Observados	N
• IAM	Pessoa	369	3022	1148	12088
• Doença isquêmica do coração	Pessoa	1771	3022	7325	12088
• Arritmias	Pessoa	1550	3022	4436	12088
• Arritmias ventriculares	Pessoa	79	3022	169	12088
• Sincope	Pessoa	161	3022	193	12088
• Insuficiência cardíaca(IC)	Pessoa	1400	3022	3602	12088
• Stroke	Pessoa	831	b3022	1765	12088
• Isquemia transitória cerebral	Pessoa	441	3022	774	12088

• DM	Pessoa	2771		6104	12088
1996 1999					
• IAM	Pessoa	103,45	2405	458,75	9175
• Doença isquêmica do coração	Pessoa	418,47	2405	1449,65	9175
• Arritmias	Pessoa	396,82	2405	1302,85	9175
• Arritmias ventriculares	Pessoa	40,88	2405	73,4	9175
• Sincope	Pessoa	40,88	2405	100,92	9175
• IC	Pessoa	319,86	2405	899,15	9175
• Stroke	Pessoa	18,03	2405	513,8	9175
• Isquemia transitória cerebral	Pessoa	84,17	2405	376,17	9175
• DM	Pessoa	168,35	2405	394,52	9175
• Todas as causas de mortalidade	Pessoa	73,11		1036,77	9175
• Mortalidade (suicídio)	Pessoa	26,45	2405	18,35	9175
• Mortalidade (Morte súbita)	Pessoa	24,05	2405	27,52	9175
• Mortalidade (mortalidade por doença cardiovascular)	Pessoa	259,74	2405	486,27	9175

Nota: Legenda: n = número de participantes.

APÊNDICE E – Artigo original incluído na revisão sistemática

ID do estudo: SUVISAARI et al., 2010

Título resumido: Coronary heart disease and cardiac conduction abnormalities in persons with psychotic disorders in a general population

Revista/ANO de publicação: Psychiatry Research 175 (2010) 126–132

Identidade no Pubmed: 19926142

Item	Descrição no artigo publicado
Método	COORTE
Participante	Número de participantes: 8028 pessoas Critérios de inclusão: Não descrito Critérios de exclusão: Não descrito Idade (média anos \pm desvio padrão (dp)): Média= \pm 53 anos dp Gênero (M/F): Masculino e feminino País: Finlândia
Grupo da observação/fator de risco	Pacientes com esquizofrenia.
Grupo de comparação/controle	Outros transtornos psicóticos não afetivos (ONAP) e psicose afetiva.
Variáveis	IAM, arritmia.
RESULTADO DAS VARIÁVEIS	IAM: Intervalo de confiança de 95% (5.4 – 63.5) Arritmia: Intervalo de confiança de 95% de (6.3–64.6).
Seguimento	Setembro de 2000 a Junho de 2001.
Objetivo	Investigar a prevalência de doença arterial coronariana e MI em indivíduos com distúrbios psicóticos, para determinar a prevalência de intervalo QT prolongado e outras anormalidades de condução de pessoas com transtornos psicóticos e usuários de fármacos antipsicóticos, e para investigar se transtornos psicóticos estão associados a estes eletrocardiograma (ECG)

	anormalidades após o controle para o efeito da medicação.
Fonte de dados de medicação (tipos)	Baixa potência (tioridazina, chlorprotixene, levomepromazina, clorpromazina, promazina, melperona, sulpirida), de alta potência (fluphenazine, haloperidol, flupentixol, zuclopentixol, pericyazine, perphenazine) e atípico (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina). Os antidepressivos tricíclicos incluído amitriptilina, clomipramina, imipramina, doxepina, nortriptilina, e trimipramine.
Detalhes de confundimento	<ul style="list-style-type: none"> • Inquérito representativo da população geral da população adulta finlandês (Aromaa e Koskinen, 2004). • Foi utilizado procedimento de amostragem estratificada por conglomerados. • Ele não relata critério de inclusão, mas relata “A avaliação diagnóstica dos distúrbios psicóticos”
Data de coleta	Setembro de 2000 e Junho de 2001
Notas	Uso de medicação foi questionado através de questionário em domicílio. Antipsicóticos foram classificados como de baixa potência (thorazine, clorpromazina, levomepromazina, clorpromazina, promazina, melperona, sulpirida), de alta potência (fluphenazine, haloperidol, flupentixol, zuclopentixol, pericyazine, perphenazine) e atípico (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina).

REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Esse artigo possui alguma referência de artigos publicados com potencial para participar dessa pesquisa ainda não identificado pelos autores dessa revisão?		
Primeiro autor	Jornal / Conferência	Ano de publicação
Bär, K	Schizophrenia Research	2007
Cohn, T.,	Canadian Journal of Psychiatry	2004
Curkendall, S.M.,	Journal of Clinical of Psychiatry	2004.
Dauerman, H.L.,	American Journal of Cardiology	2000
Davidson, M.,.	Journal of Clinical Psychiatry	2002
Goff, D.C.,	Schizophrenia Research	2005
Heilä, H.,	Psychological Medicine	2005
McDermott, S.,	Community Mental Health Journal	2005
Saha, S.,	Archives of General Psychiatry	2007
Esse artigo possui alguma referência de artigos não publicados com potencial para participar dessa pesquisa ainda não identificado pelos autores dessa revisão?		
Primeiro autor	Jornal / Conferência	Ano de publicação

Formulário para extração de dados das variáveis dos estudos incluídos

ID do estudo: SUVISAARI, Jaana et al. , 2010

Titulo resumido: Coronary heart disease ad cardiac conduction abnormalities in persons with psychotic disordens in a general population

Revista/ANO de publicação: Psychiatry Research 175 (2010)

Identidade no Pubmed: 19926142

EXTRAÇÃO DOS DADOS

EXTRAÇÃO DOS DADOS

Variáveis dicotômica

Variável	Unidade de medida	Observação/fator de risco/Não tem desordem psicótica		Observação/fator de risco/Esquizofrenia		Outras desordens não afetivas	
		Observados	n	Observados	n	Observados	n
			6070		61		79
IAM	Percentual	*	36%	*	24%		
ARRITMIA	Percentual	*	38,1	*	25,9%		

Legenda: n = número de participantes.

- Não foi possível identificar o percentual, pois ele relata o grupo controle e experimento com pessoas que fizeram uso e nunca fizeram uso de antipsicóticos.

APÊNDICE F – Artigo original incluído na revisão sistemática

Formulário de Coleta

Formulário para coleta de dados dos estudos incluídos

ID do estudo: Darbà, Josep et al, 2013

Título resumido:

A simulation model to estimate 10-year risk of coronary heart disease events in patients with schizophrenia spectrum disorders treated with second-generation antipsychotic drugs

Revista/ANO de publicação: ANNALS OF CLINICAL PSYCHIATRY 2013;25(1):17-26

Identidade no Pubmed: 23376866

Item	Descrição no artigo publicado
Método	COORTE
Participante	<p>Número de participantes:</p> <p>14,616 pacientes (6.796 homens, 46,4%).</p> <p>1.452 pacientes (863 homens, 60,9%), idade de 40,7 ± 12,2, que estavam a receber tratamento com antipsicóticos orais para ≥12 weeks.</p> <p>(1.080 homens, 74%)</p> <p>Critérios de inclusão: Não descrito</p> <p>Critérios de exclusão: Não descrito</p> <p>Idade (média anos ± dp):</p> <p>Média= ±40,9 dp</p> <p>Gênero:</p> <p>Masculino e Feminino</p> <p>País: Finlândia</p>
Grupo da observação/fator de risco	Pessoas com esquizofrenia e doenças psicóticas
Grupo de comparação/controle	ONAP= OUTRAS PSICOSES NÃO AFETIVAS PSICOSES AFETIVAS

Variável	Mortalidade
Resultado das variáveis	Mortalidade atribuída a: 9389 atribuídos ao fármaco olazapina, 9341 ao fármaco quetiapina, 9228 ao fármaco risperidona e 9074 ao fármaco ziprazine
Seguimento	10 anos
Objetivo	O objetivo deste estudo foi descrever uma simulação estocástica geral modelo para o tratamento de esquizofrenia relacionada com doença cardiovascular associado aos riscos de antipsicóticos de segunda geração (ASGs).
Fonte de dados de medicação (tipos)	Grupo 1. 25.157 pacientes que tomaram Quetiapina Grupo 2. 24.883 pacientes que tomaram Risperidona. Grupo 3. 24.514 pacientes que tomaram ziprasidona. Grupo 4. 24.900 (<i>baseline</i>)
Detalhes de confundimento	Outra possível limitação é inerente à natureza matemática desta modelagem e a simulação de eventos futuros, em vez de acompanhar uma coorte de pacientes durante o período de tempo simulado.
Data de coleta	Coorte hipotético
Notas	O modelo pode sub ou superestimaram a taxa real de eventos coronarianos.

REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Esse artigo possui alguma referência de artigos publicados com potencial para participar dessa pesquisa ainda não identificado pelos autores dessa revisão?		
Primeiro autor	Jornal / Conferência	Ano de publicação
Kannel WB.	Am J Cardiol	1988
Brown S. et al.	Br J Psychiatry	2000;
Babidge NC,	Acta Psychiatr Scand	2001
Morgan MG,	Psychiatry Res	2003
Hennekens CH,	Am Heart J	2005
Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study		
Bobes J,	Schizophr Res.	2007
Michelsen JW,	Expert Rev Neurother	2007
Osby U,	Schizophr Res	2000
Esse artigo possui alguma referência de artigos não publicados com potencial para participar dessa pesquisa ainda não identificado pelos autores dessa revisão?		
Primeiro autor	Jornal / Conferência	Ano de publicação

APÊNDICE G – Motivos de exclusão

Formulário para extração de dados das variáveis dos estudos incluídos

ID do estudo: Darbà J et al, 2013

Título resumido: A simulation model to estimate 10-year risk of coronary heart disease events in patients with schizophrenia spectrum disorders treated with second-generation antipsychotic drugs

Revista/ANO de publicação: ANNALS OF CLINICAL PSYCHIATRY 2013;

Identidade no Pubmed: 23376866

EXTRAÇÃO DOS DADOS

Variável	Unidade de medida	Observação/fator de risco/Olanzapina		Observação/fator de risco/Quetiapina		Observação/fator de risco/Risperidona		Observação/fator de risco/Ziprasidona	
		Observados	n	Observados	N	Observados	n	Observados	N
Mortalidade	Pessoas	9389	25,269	9341	25,157	9228	24,883	9074	24,900

Legenda: n = número de participantes.

- Não foi possível realizar metanálise com esses dados, pois no artigo ele não descreve as características do grupo controle.

AUTOR/ANO	MOTIVO DE EXCLUSÃO
IDADE INADEQUADA	
1. HERYL ENGER et al/2004	Idade inadequada
2. ALLEBECK P et al/ 1986	Idade inadequada (a partir de 0 anos)
3. BROWN S et al/2000	Idade inadequada (16 anos) e não especifica as doenças cardiovasculares
4. YUTARO SUZUKI et al / 2011	Idade inadequada (14 anos)
5. PB MORTENSEM et al/ 1993	Idade inadequada (15 anos)
NÃO RELATA ASSOCIAÇÃO COM EVENTO ADVERSO CARDIOVASCULAR	
1. EASTWOOD, M. R., / 1982	Não relata associação com evento adverso cardiovascular
2. Haugland, G., et al / 1983	Não relata associação com evento adverso cardiovascular
3. EWMAN SC et al/ 1991	Não relata associação com evento adverso cardiovascular
4. BREIER A et al/ 2005	Não faz associação com evento adverso cardiovascular
5. BY ISAAC SAKINOFKY ET AL / 2004	Não faz associação com evento adverso cardiovascular
6. BY ZGUEB ET AL / 2014	Não relata associação com evento adverso cardiovascular
7. MONSHAT, KAVEH ET AL / 2010	Não relata associação com evento adverso cardiovascular
8. MARC BOURGEOIS ET AL / 2004	Não relata associação com evento adverso cardiovascular
9. AUSBECK P.,VARLA, / 1986	Não relata associação com evento adverso cardiovascular
10. C Hassall / 1988	Não relata associação com evento adverso cardiovascular
11. COPAS, J. B / 1982	Não relata associação com evento adverso cardiovascular
12. BUTER O. N. / 1996	Não relata associação com evento adverso cardiovascular
ARTIGO DE REVISÃO	
1. HENNEKENS CH et al/ 2005	Artigo de revisão
2. AUQUIER et al / 2007	Artigo de revisão
3. MICHELSEN JW et al / 2007	Artigo de revisão
4. STACY R. LINDBORG et al / 2003	Artigo de revisão
5. HADDAD ./ 2007	Artigo de revisão
6. TRENTON, ADAM J .; / 2003	Artigo de revisão
NÃO ESPECIFICA AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES	
1. ABIDGE NC et al/ 2001:	Não especifica as doenças cardiovasculares
2. RBAN OSBY et al/ 2001	Não especifica as doenças cardiovasculares
3. RBAN OSBY et al/ 2000	Não especifica as doenças cardiovasculares
4. LACK, D.W. (1988)	Não especifica as doenças cardiovasculares
VARIÁVEIS INADEQUADAS	
1. ONALD C. GOFF et al/ 2005	Variáveis que não estão nos critérios de inclusão do nosso estudo (como colesterol e hipertensão)
2. BÄR, K.-et al/ 2007	Variável irrelevante (intervalo QT)

5. COHN, T et al / 2004	Variável não responde aos critérios de inclusão
6. STEVE G. POTKIN et al /2013	Variável não responde aos critérios de inclusão e tempo de seguimento de 7 meses, inferior ao estabelecido
7. EITN NAHSHONI et al / 2009	Variável não atende aos critérios de inclusão
8. SIOW ANN CHONG et al / 2003	Variável não atende aos critérios de inclusão
9. HAGIT COHEN et al / 2001	Variável não responde aos critérios de inclusão

NÃO RELATA ESQUIZOFRENIA NO TÍTULO E NEM NO RESUMO

1. WHITE WB et al. 2007;10	Não relata esquizofrenia no título e nem no resumo
2. DAUERMAN, H.L et al /2000	Não relata esquizofrenia no título e nem no resumo
3. S. NAKAGAWA et al / 2006	Não relata esquizofrenia no título e nem no resumo
4. ROSA LIPEROTI, ET AL/ 2005.	Não relata esquizofrenia no título e nem no resumo/idade inadequada

NÃO RELATA ASSOCIAÇÃO COM FÁRMACO

1. JOUKAMAA M et al 2001	Não relata associação com fármaco
2. LIMOSIN et al / 2007	Não relata associação com fármaco
3. GISI, R., / 1978	
4. EASTWOOD, M. R., / 1982	Também não relata evento cardiovascular

RELATA MORTALIDADE MAIS NÃO ASSOCIA A EVENTO ADVERSO CARDIOVASCULAR

1. TIIHONEN J et al/2009	Relata mortalidade mais não associa a evento adverso cardiovascular
ESTUDO TRANSVERSAL	
1. BOBES J et al / 2007	Estudo transversal
2. FU DE YANG et al / 2011	Estudo de corte transversal

TEMPO DE SEGUIMENTO, INFERIOR AO ESTABELECIDO

1. SIMPSON GM, et al 2004	Tempo de seguimento de 6 semanas, inferior ao estabelecido
2. S VOLPI et al / 2009	Tempo de seguimento de 28 dias, inferior ao estabelecido
3. JUNZO WATANABE	Tempo de seguimento de 24 horas dias, inferior ao estabelecido.
4. YUTARO SUZUKI et al / 2013	Tempo de seguimento de 3 semanas, inferior ao estabelecido.
5. S CHAPEL et al / 2009	Tempo de seguimento de 5 dias, inferior ao estabelecido.

NÃO RELATA PATOLOGIA DOS PARTICIPANTES, DIZ PESSOAS QUE USAM ANTIPSICÓTICOS

1. JAMIE L GEIER et al / 2011	Não relata patologia dos participantes, diz pessoas que usam antipsicóticos
2. <i>Lancet</i> 1986	Faz associação com fármaco beta bloqueador e não com antipsicóticos
3. STUART MURCH et al / 2013	Não relata patologia dos participantes, diz pessoas que usam antipsicóticos
4. WAYNE A. RAY et al / 2009	Não relata patologia dos participantes, diz pessoas que usam antipsicóticos

GUIDELINES

1. KANNEL WB. et al / 1988	Guidelines
----------------------------	------------

RELATO DE CASO

1. S CHAPEL et al / 2011	Relato de caso
Não relata patologia dos participantes	
1. UNG GU KANG et al / 2000	Não relata patologia dos participantes

POPULAÇÃO INADEQUADA

1. JEANETTE M.J, / 2007	População inadequada
2. DEANNA L. K. et al/ 2009	População inadequada e além de artigo duplicado.
3. DEANNA L. K. et al /2010	População inadequada e além de artigo duplicado.
4. THOMAS SH et al., 2010	População inadequada
5. ANDERSON. C.. / 1991	População inadequada
6. SEAN HENNESSY et al/ 2002	População inadequada
7. THOMAS SHL et al/ 2010	População inadequada
8. NEWMAN, S.C / 1991	População inadequada
9. STROM, Brian L. et al / 2011	População inadequada

ANEXOS

ANEXO A – Escala de avaliação do risco de viés

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

1) Is the case definition adequate?

- a) yes, with independent validation
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description

2) Representativeness of the cases

- a) consecutive or obviously representative series of cases
- b) potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) community controls
- b) hospital controls
- c) no description

4) Definition of Controls

- a) no history of disease (endpoint)
- b) no description of source

Comparability

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (Select the most important factor.)

b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview where blind to case/control status
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only
- e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes
- b) no

3) Non-Response rate

- a) same rate for both groups
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

a) truly representative of the average _____ (describe) in the community

b) somewhat representative of the average _____ in the community

c) selected group of users eg nurses, volunteers

d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

a) drawn from the same community as the exposed cohort

b) drawn from a different source

c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

a) secure record (eg surgical records)

b) structured interview

c) written self report

d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

a) yes

b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor)
- b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific _____ control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment
- b) record linkage
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____ % (select an _____ adequate %) follow up, or description provided of those lost)
- c) follow up rate < _____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

ANEXO B – Email comprovando a submissão do manuscrito ao Jornal Brasileiro de Psiquiatria

Submission Confirmation for Association between antipsychotics and cardiovascular adverse events: A systematic review   

 Entrada x

 Jornal Brasileiro de Psiquiatria <em@...> 12 de fev (Há 5 dias) ☆  

 para mim ▾

 inglês ▾ > português ▾ [Visualizar mensagem traduzida](#)

[Não traduzir automaticamente para o: inglês](#)

Dear Mrs Silva,

Your submission entitled "Association between antipsychotics and cardiovascular adverse events: A systematic review" has been received by Jornal Brasileiro de Psiquiatria

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <http://jbp.edmgr.com/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Jornal Brasileiro de Psiquiatria

ANEXO C – Registro de protocolo desta pesquisa na base de dados PROSPERO

UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination


National Institute for
Health Research

Strategy for data synthesis

The association between the use of typical antipsychotic drug, atypical, or both, and the risk of cardiovascular adverse events will be evaluated. To detect heterogeneity among the articles, the calculations will be based on a random effects model (DerSimonian and LAIRD 1986).

As proposed by Higgins et al., (2011) standard deviations will be considered. When these are not reported, or when they cannot be acquired from other data (standard error of mean confidence intervals), eg when values are not found in the statistical data, the authors will be contacted.

A random approach will be adopted to case-control studies and thus we will establish the odds ratio (OR) for the association of both case-controls. For the confidence interval (95% CI), we will adopt the value of $p = 0.05$ and Z , to consider the results of significant variables. To analyze the heterogeneity will use chi-square and will consider the value of $p >= 0.1$ (10%) as statistically significant. This approach incorporates the effects of heterogeneity. The model can be extended to include relevant covariates that reduce the heterogeneity and more specific recommendations. Statistical heterogeneity will be explored when present.

Analysis of subgroups or subsets

None planned

Dissemination plans

The results of this systematic review will be disseminated through scientific article in a scientific journal and conferences relevant to the topic.

Contact details for further information

Miss Ana Amancio Santos da Silva

ana.amanciophysio@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Federal University of Alagoas - UFAL

Review team

Miss Ana Amancio Santos da Silva, UFAL
Dr Magna Suzana Alexandre Moreira, UFAL
Dr Fabiano Timbo Barbosa, UFAL

Details of any existing review of the same topic by the same authors

None.

Anticipated or actual start date

01 September 2015

Anticipated completion date

05 January 2016

Funding sources/sponsors

Federal University of Alagoas -UFAL

Conflicts of interest

None known

Other registration details

None.

Language

English

Country

Brazil

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Adult; Antipsychotic Agents; Cardiovascular System; Humans

Stage of review

Ongoing

Date of registration in PROSPERO

24 July 2015

Date of publication of this revision

30 July 2015

Stage of review at time of this submission	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	Yes	No
Risk of bias (quality) assessment	Yes	No
Data analysis	Yes	No

PROSPERO

International prospective register of systematic reviews

The information in this record has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
SISTEMA DE BIBLIOTECAS
BIBLIOTECA CENTRAL



Termo de autorização para publicação de teses e dissertações eletrônicas (TDE) na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD)

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo a Biblioteca Central da Universidade Federal de Alagoas (BC/UFAL) a disponibilizar, através do site <http://www.sibi.ufal.br>, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei n. 9610/98, o texto integral da obra abaixo citada, conforme permissões assinaladas, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico

- Tese
 Dissertação

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor: Ana Amancio Santos da Silva

RG: 2000001226309

CPF: 05069555405

Orientador: Prof. Dra. Suzana Magna Alexandre M

CPF:

Co-Orientador: Prof. Dr. Fabiano Timbó Barbosa

CPF:

Membros da Banca:

Prof. Dra. Suzana Magna Alexandre Moreira

Prof. Dr. Daniel Leite Góes Gitaí

Prof. Dra. Luciana Aparecida Cora

Data de Defesa: 27/04/2016

Titulação: Doutor/Mestre em Ciências da Saúde

SIBI – Sistema de Bibliotecas – Biblioteca Central
Campus A. C. Simões - BR 104 Norte, Km 14 - Tabuleiro do Martins
CEP 57072-970 - Maceió - AL
Fone: (82) 3214-1461



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
SISTEMA DE BIBLIOTECAS
BIBLIOTECA CENTRAL



Título da Tese ou Dissertação no idioma original:

Associação de eventos adversos cardiovasculares e o uso de agentes antipsicóticos em pacientes esquizofrênicos: revisão sistemática de estudos observacionais

Palavras-chave no idioma original:

Antipsicóticos. Associação. Doenças cardiovasculares. Mortalidade. Esquizofrenia. Revisão sistemática. Infarto agudo do miocárdio. Arritmia. Efeito adverso cardiovascular. Risco.

Título da Tese ou Dissertação em outro idioma (espefique):

Association of cardiovascular adverse events and the use of antipsychotics in schizophrenic patients: a systematic review of observational studies

Palavras-chave em outro idioma (espefique):

Antipsychotics. Association. Cardiovascular diseases. Mortality. Schizophrenia. Systematic review. Acute myocardial infarction. Arrhythmia. Cardiovascular adverse effects. Risk.

Programa de Defesa:

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS)

Afiliação: (Instituição de vínculo empregatício do autor):

Área de conhecimento:

Ciências da Saúde

3. Agência de fomento:

CAPES



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
SISTEMA DE BIBLIOTECAS
BIBLIOTECA CENTRAL



4. Informação de acesso ao documento:

Liberação para publicação: **Total** **Parcial**

Em caso de liberação parcial, especifique os arquivos restritos:

A restrição (parcial ou total) poderá ser mantida por até um ano a partir da data de autorização da publicação. A extensão deste prazo requer justificativa junto à BC/UFAL. O resumo e os metadados (elementos referenciais) ficarão sempre disponibilizados.

5. Endereços do autor para contatos:

Logradouro: Rua São José

Nº 52 **Compl.:**

CEP: 57040510

Cidade: Maceió

Tel. (s): 82 991302000

e-mail: ana.amanciophysio@gmail.com

Data: 27/04/2016

Ana Amanciophysio de Silva
Assinatura do autor