

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO  
COMPORTAMENTO**

**Daniel Prates Baldez**

**Avaliação do efeito dos antipsicóticos no desempenho cognitivo de indivíduos  
com transtornos psicóticos: abordagem por metanálises convencionais e  
metanálises em rede**

**Porto Alegre, 2021**

**Daniel Prates Baldez**

**Avaliação do efeito dos antipsicóticos no desempenho cognitivo de indivíduos com transtornos psicóticos: abordagem por metanálises convencionais e metanálises em rede**

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Maurício Kunz

Coorientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Letícia Sanguinetti  
Czepielewski

**Porto Alegre, 2021**

## CIP - Catalogação na Publicação

Baldez, Daniel Prates

Avaliação do efeito dos antipsicóticos no desempenho cognitivo de indivíduos com transtornos psicóticos: abordagem por metanálises convencionais e metanálises em rede / Daniel Prates Baldez. -- 2021.

271 f.

Orientador: Maurício Kunz.

Coorientador: Letícia Sanguinetti Czepielewski.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Antipsicóticos. 2. Cognição. 3. Transtornos psicóticos. 4. Esquizofrenia. 5. Metanálise. I. Kunz, Maurício, orient. II. Czepielewski, Letícia Sanguinetti, coorient. III. Título.

## DEDICATÓRIA

Esta tese é dedicada à minha mãe,  
Solange Lima Prates.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Maurício Kunz, pela compreensão, confiança e inspiração, e por sua excelência em Psiquiatria.

À minha coorientadora, Prof. Letícia Sanguinetti Czepielewski, pela competência, dedicação e afetuosidade.

À minha mãe e ao meu padrasto Afonso Melo Martins, pelo amor incondicional.

À minha madrinha Albertina de Oliveira Rodrigues e à minha afilhada Ana Paula Toledo Rodrigues, pelo carinho e zelo.

Ao Gabriel Rocha, pelo amor e companheirismo.

À Natane Tenedini Lopes e ao Marcos Paulo Ramalho de Souza, por serem meus verdadeiros irmãos.

Aos colegas que participaram deste projeto, em especial ao amigo Francisco Diego Rabelo-da-Ponte, pelo apoio e prestatividade.

Ao CAPES, pelo financiamento à pesquisa.

E à banca, pela disponibilidade em avaliar esta tese.

## RESUMO

**Introdução:** Os transtornos psicóticos estão associados a prejuízos cognitivos globais e permanentes. Há inúmeras evidências demonstrando que os sintomas cognitivos são os aspectos centrais dos transtornos psicóticos e os maiores preditores de funcionalidade em esquizofrenia. Adultos com esquizofrenia e transtornos relacionados apresentam pior desempenho cognitivo global quando comparados a indivíduos saudáveis, além de prejuízos na maioria dos domínios cognitivos específicos. Entretanto, apesar da vasta literatura sobre o tema, os atuais tratamentos usados nos transtornos psicóticos têm eficácia limitada quanto aos sintomas cognitivos. Comparações entre agentes típicos e atípicos têm sido extensamente testadas na literatura, mas os resultados apresentados são, por diversas vezes, conflitantes. Nas últimas décadas, algumas metanálises em rede compararam a eficácia de antipsicóticos nos sintomas cognitivos da esquizofrenia, com resultados influenciados por significativas limitações metodológicas. **Objetivo:** O objetivo geral desta tese é comparar o efeito dos antipsicóticos na performance cognitiva de indivíduos com transtornos psicóticos, incluindo esquizofrenia e transtornos relacionados, transtorno bipolar com sintomas psicóticos e depressão maior com sintomas psicóticos. **Métodos:** Esta tese é composta por 2 artigos científicos. O primeiro artigo desenvolveu uma revisão sistemática e dez metanálises em rede de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos para a avaliação do efeito de quatorze antipsicóticos na cognição geral e nos domínios velocidade de processamento, atenção, performance motora, visioconstrução, memória e aprendizagem verbal, aprendizagem visual, memória de trabalho, funções executivas e cognição social. O segundo artigo realizou nove metanálises convencionais comparando antipsicóticos atípicos versus haloperidol na cognição geral e nos domínios cognitivos supracitados. **Resultados:** Artigo 1: o estudo identificou a *olanzapina* como o antipsicótico com mais resultados favoráveis em um maior número de domínios cognitivos, incluindo cognição geral, velocidade de processamento, atenção, performance motora, visioconstrução, memória verbal e funções executivas. Comparado a outros antipsicóticos, a *ziprasidona* apresentou melhor performance na cognição geral, funções executivas, velocidade de processamento, memória de trabalho e memória verbal; a *lurasidona* apresentou resultados favoráveis na cognição geral, funções executivas e velocidade de processamento; a *amissulprida* na memória verbal e em funções executivas; a

*quetiapina* na atenção, funções executivas, memória verbal e velocidade de processamento; a *risperidona* na velocidade de processamento, memória verbal e funções executivas; o *sertindol* na velocidade de processamento e funções executiva e a *perfenazina* no escore geral, funções executivas, memória de trabalho e memória verbal. Em contrapartida, comparado a outros antipsicóticos, o *haloperidol* apresentou pior performance em todos os domínios testados, incluindo a cognição geral; a *remoxiprida* teve resultados desfavoráveis na performance motora e funções executivas e a *clozapina* na cognição geral, funções executivas, memória verbal e visioconstrução. Artigo 2: o estudo demonstrou superioridade dos agentes atípicos, em relação ao *haloperidol*, na cognição geral e nos domínios velocidade de processamento, atenção, performance motora, memória verbal e funções executivas. **Conclusão:** este trabalho desenvolveu as maiores e mais consistentes metanálises em rede e metanálises em pares sobre o efeito dos antipsicóticos em desfechos cognitivos na esquizofrenia e transtornos psicóticos. Os resultados desta tese agregam à ciência novas evidências sobre as abordagens terapêuticas na psicose e suas repercussões na prática clínica.

**Palavras-chave:** Transtornos Psicóticos. Esquizofrenia. Cognição. Antipsicótico. Metanálise.

## ABSTRACT

**Introduction:** Psychotic disorders are associated with permanent and global cognitive impairments. Strong evidence identifies cognitive deficits as a core feature of psychotic disorders and the best predictor of functional outcomes in schizophrenia. Adults with schizophrenia persistently show worse cognitive performance compared to unaffected subjects, both in specific domains and global assessment. However, current treatments to psychotic disorders have limited effectiveness in terms of cognitive symptoms. The comparison between typical and atypical agents has been extensively tested in the literature, but the findings are conflicting. In the last decades, some network meta-analyses have compared the efficacy of antipsychotics on the cognitive symptoms of schizophrenia, with results influenced by significant methodological limitations. **Objective:** The main objective of this thesis is to compare the effect of antipsychotics on the cognitive performance of individuals with psychotic disorders, including schizophrenia and related disorders, bipolar disorder with psychotic symptoms and major depression with psychotic symptoms. **Methods:** This thesis includes 2 scientific articles. The first article performed a systematic review and ten network meta-analyses of double-blind randomized controlled trials to assess the effect of fourteen antipsychotics on a cognitive composite score and nine individual domains: processing speed, attention, motor performance, visuoconstruction, memory and verbal learning, visual learning, working memory, executive functions, and social cognition. The second article performed nine pairwise meta-analyses to compare atypical antipsychotics versus haloperidol on the composite cognitive score and previously described domains. **Results:** Article 1: The study identified olanzapine as the antipsychotic with the most favorable results in a larger number of cognitive domains, including global cognition, processing speed, attention, motor performance, visuoconstruction, verbal memory, and executive functions. Compared to other antipsychotics, ziprasidone performed better on global cognition, executive functions, processing speed, working memory, and verbal memory; lurasidone on global cognition, executive functions, and processing speed; amisulpride on verbal memory and executive functions; quetiapine on attention, executive functions, verbal memory, and processing speed; risperidone on processing speed, verbal memory, and executive functions; sertindole on processing speed and executive functions; and perphenazine on global cognition, executive functions, working memory and verbal



memory. In contrast, haloperidol performed worse on all domains tested, including global cognition; remoxipride performed worst on motor performance and executive functions; and clozapine on general cognition, executive functions, verbal memory, and visual construction. Article 2: Compared to haloperidol, atypical agents had better performance on global cognition, processing speed, attention, motor performance, verbal memory, and executive functions. **Conclusion:** this thesis presents the largest and most comprehensive pairwise and network meta-analyses about the comparative effect of antipsychotics on the cognitive performance in schizophrenia and psychotic disorders. These findings aggregate new evidence on therapeutic approaches to psychosis and their impacts on clinical practice.

**Keywords:** Psychotic Disorders. Schizophrenia. Cognition. Antipsychotic. Meta-analysis.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AP – Antipsicótico

APA – *American Psychiatric Association*

ATV – Area tegmental ventral

BPRS – *Brief Psychiatry Rating Scale*

CGI-S – *Clinical Global Impression – Severity*

CI - *Confidence Interval* / Intervalo de Confidência

corr. – Índice de correlação

CrI - *Credibility Interval* / Intervalo de credibilidade

DIC – *Deviance Information Criteria*

DSM – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* / Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

ECT – Eletroconvulsoterapia

EP – Erro-padrão

FEP – *First Episode Psychosis* / Primeiro episódio psicótico

GABA – Ácido gama-aminobutírico

IC 95% - Intervalo de Confiança de 95%

ICr 95% - Intervalo de Credibilidade de 95%

IIQ - Intervalo Interquartilico

IRR - *Incidence Rate Ratio* / Razão de Densidades de Incidência

ITT – *Intention-to-treat analysis* / Análise por Intenção de Tratar

LI – Limite Inferior

LS – Limite Superior

MATRICES – *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*

MD - *Mean Difference* / Diferença entre as Médias

MEDLINE – *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

MeSH – *Medical Subject Headings*

MTC – *Multiple Treatment Comparisons*

MTM – *Multiple Treatment Meta-analysis*

NMA – *Network Meta-Analysis*

NMDA – N-metil D-Aspartato

PANSS – *Positive and Negative Syndrome Scale*

PP – *Per-Protocol analysis* / Análise por protocolo

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*

QI – Quociente de Inteligência

RALVT – *Rey Auditory-Verbal Learning Test* / Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey

RoB – *Risk of Bias*

RR – *Relative Risk* / Risco Relativo

SD – *Standard Deviation* / Desvio-padrão

SMD - *Standardized Mean Difference* / Diferença Padronizada entre as Médias

SMR – *Standardized Mortality Ratio* / Razão de Mortalidade Padronizada

SUCRA – *Surface Under the Cumulative Ranking Curve*

SUD – *Substance Use Disorder* / Transtorno por Uso de Substância

TDAH – Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

TMT – *Trail Making Test* / Teste de Trilhas

ToM – *Theory of Mind* / Teoria da Mente

WCST – *Wisconsin Card Sorting Test* / Teste de Wisconsin de Classificação de Cartas.

## Sumário

<b>1. APRESENTAÇÃO</b> .....	17
<b>2. INTRODUÇÃO</b> .....	18
2.1. PSICOSE E TRANSTORNOS PSICÓTICOS .....	18
2.1.1. <b>Conceituação</b> .....	18
2.1.2. <b>CrITÉRIOS diagnÓsticos dos Transtornos PsicÓticos à luz do DSM-5</b> .....	20
2.1.3. <b>Aspectos EpidemiolÓgicos</b> .....	26
2.1.4. <b>Aspectos neurobiolÓgicos bÁsicos e aÇão dos antipsicÓticos nos sintomas cognitivos em psicose</b> .....	28
2.1.4.1. <i>HipÓtese dopaminérgica e sintomas cognitivos dos transtornos psicÓticos</i> .....	29
2.1.4.2. <i>HipÓtese glutamatérgica e sintomas cognitivos dos transtornos psicÓticos</i> .....	29
2.1.4.3. <i>AÇão dos antipsicÓticos nos sintomas cognitivos da psicose: interface com neurotransmissores e receptores de aÇão central</i> .....	31
2.2. COGNIÇÃO E TRANSTORNOS PSICÓTICOS .....	34
2.2.1. <b>Noções bÁsicas sobre domÍnios cognitivos</b> .....	34
2.2.1.1. <i>CogniÇão</i> .....	34
2.2.1.2. <i>MemÓria</i> .....	35
2.2.1.2.1. <i>MemÓria de curto prazo e memÓria de trabalho</i> .....	35
2.2.1.2.2. <i>MemÓria de longo prazo</i> .....	37
2.2.1.2.2.1. <i>MemÓria declarativa</i> .....	37
2.2.1.2.2.2. <i>MemÓria não declarativa</i> .....	38
2.2.1.3. <i>Funções executivas</i> .....	38
2.2.1.4. <i>AtenÇão</i> .....	40
2.2.1.5. <i>Velocidade de processamento</i> .....	41
2.2.1.5. <i>Performance motora</i> .....	41
2.2.1.6. <i>VisioconstruÇão</i> .....	42
2.2.1.7. <i>CogniÇão social</i> .....	42
2.2.1.8. <i>CogniÇão geral</i> .....	43
2.2.2. <b>Aspectos cognitivos dos transtornos psicÓticos</b> .....	44
2.2.3. <b>AntipsicÓticos, desfechos cognitivos e transtornos psicÓticos</b> .....	49
2.3. REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISES .....	49
2.3.1. <b>Revisão sistemática</b> .....	49
2.3.2. <b>Metanálises convencionais</b> .....	50
2.3.2.1. <i>Estimativa do efeito sumário</i> .....	51
2.3.2.2. <i>Natureza dos dados individuais</i> .....	53

2.3.2.3. Modelos de efeito.....	55
2.3.2.3.1. Modelo de efeito fixo .....	55
2.3.2.3.2. Modelo de efeito aleatório .....	56
2.3.2.3.3. Diferença entre os modelos .....	58
2.3.2.4. Avaliação de heterogeneidade .....	58
2.3.2.4.1. Teste Q de Cochran .....	59
2.3.2.4.2. Estatística I <sup>2</sup> .....	60
2.3.2.5. Gráficos de floresta.....	60
<b>2.3.3. Metanálises em rede.....</b>	<b>61</b>
2.3.3.1. Estatística bayesiana.....	63
2.3.3.2. Geometria das redes.....	64
2.3.3.3. Pressupostos das metanálises em rede .....	65
2.3.3.3.1. Homogeneidade.....	65
2.3.3.3.2. Transitividade .....	66
2.3.3.3.3. Consistência .....	66
2.3.3.3.3.1 Node-Splitting.....	67
2.3.3.4. Escolha do modelo estatístico .....	67
2.3.3.5. League tables .....	68
2.3.3.6. Ranqueamentos.....	69
<b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>69</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>71</b>
4.1. OBJETIVO GERAL .....	71
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	71
<b>5. ARTIGOS.....</b>	<b>72</b>
5.1. ARTIGO 1 .....	72
5.2. ARTIGO 2 .....	105
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>137</b>
<b>7. REFERÊNCIAS DA TESE.....</b>	<b>140</b>
<b>8. ANEXO 1 – MÉTODOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISES .....</b>	<b>157</b>
8.1. REVISÃO SISTEMÁTICA .....	157
8.1.1. Questão de pesquisa.....	157
8.1.2. Critérios de elegibilidade dos estudos.....	157
8.1.3. Critérios de exclusão dos estudos.....	159
8.1.4. Justificativa para a revisão sistemática e metanálises prévias.....	159
8.1.5. Protocolo da revisão sistemática .....	161
8.1.6. Termos e estratégias de busca .....	161

8.1.6.1. <i>Termos e estratégias de busca usadas do Pubmed</i> .....	162
8.1.6.2. <i>Termos e estratégias de busca usadas do Embase</i> .....	164
8.1.6.3. <i>Termos e estratégias de busca usadas do Web of Science</i> .....	165
8.1.6.4. <i>Histórico da busca inicial</i> .....	167
8.1.6.5. <i>Histórico da busca de atualização</i> .....	167
8.1.6.6. <i>Estratégias adicionais de busca</i> .....	167
8.1.7. <b>Seleção dos estudos</b> .....	168
8.1.7.1. <i>Triagem dos artigos pela leitura de títulos e resumos (screening phase)</i> .....	168
8.1.7.2. <i>Triagem dos artigos pela leitura completa dos artigos (eligibility phase)</i> .....	168
8.1.8. <b>Extração dos dados dos artigos selecionados</b> .....	168
8.2.    ETAPAS PRÉVIAS À METANÁLISE.....	171
8.2.1. <b>Seleção dos testes neuropsicológicos</b> .....	171
8.2.2. <b>Alocação dos testes neuropsicológicos em domínios cognitivos</b> .....	172
8.2.3. <b>Agrupamento dos artigos relacionados à mesma amostra populacional</b> .....	178
8.2.4. <b>Imputação de dados</b> .....	178
8.2.4.1. <i>Imputação de medidas de dispersão faltantes</i> .....	179
8.2.5. <b>Cálculo e padronização dos escores dos testes cognitivos aplicados nos estudos individuais</b> .....	180
8.2.5.1. <i>Cálculo dos escores dos testes cognitivos aplicados nos estudos individuais</i> .....	180
8.2.5.2. <i>Padronização dos resultados dos testes cognitivos aplicados nos estudos individuais</i> .....	181
8.2.6. <b>Cálculo dos escores dos domínios cognitivos nos estudos individuais</b> .....	182
8.2.7. <b>Cálculo do escore cognitivo global</b> .....	183
8.2.8. <b>Conversão de medidas</b> .....	185
8.3.    METANÁLISES.....	186
8.3.1. <b>Metanálises convencionais</b> .....	186
8.3.2. <b>Metanálises em rede</b> .....	187
8.3.3. <b>Avaliação da qualidade metodológica dos dados</b> .....	189
8.3.3.1. <i>Cochrane Risk of Bias (RoB 1.0 tool)</i> .....	189
8.3.3.2. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)</i> .....	192
8.3.3.2.1. <i>Avaliação da qualidade da evidência das comparações diretas entre duas intervenções testadas na rede</i> .....	193
8.3.3.2.1.1. <i>Risco de viés</i> .....	193
8.3.3.2.1.2. <i>Inconsistência</i> .....	194
8.3.3.2.1.3. <i>Avaliação indireta</i> .....	195
8.3.3.2.1.4. <i>Imprecisão</i> .....	195

8.3.3.2.1.5. Viés de publicação .....	195
8.3.3.2.2. Avaliação da qualidade da evidência das comparações indiretas.....	196
8.3.3.2.2.1. Avaliação da qualidade das evidências indiretas pelas comparações diretas envolvendo o comparador comum .....	197
8.3.3.2.2.2. Intransitividade.....	198
8.3.3.2.2.3. Imprecisão .....	198
8.3.3.2.3. Estimativa da qualidade da evidência mista entre duas intervenções testadas na rede.....	198
8.3.3.2.3.1. Incoerência .....	199
8.3.3.2.3.2. Imprecisão .....	199
8.3.3.2.4. Considerações finais sobre o GRADE .....	200
8.4. REFERÊNCIA DO ANEXO 1 .....	200
<b>9. ANEXO 2 – RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISES .....</b>	<b>204</b>
9.1. RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	204
<b>9.1.1. Resultados finais da busca .....</b>	<b>204</b>
9.1.1.1. <i>Estudos excluídos devido à impossibilidade de imputação dos dados faltantes...</i>	205
9.1.1.2. <i>Estudos com testes neuropsicológicos em desacordo aos critérios de seleção dos testes cognitivos desta revisão .....</i>	206
9.1.1.3. <i>Estudos com amostra exclusiva de pacientes com transtorno bipolar.....</i>	206
9.1.1.4. <i>Estudos incluídos nas metanálises do artigo 1 .....</i>	206
9.1.1.5. <i>Estudos excluídos do artigo 2 por não avaliarem haloperidol .....</i>	213
9.1.1.6. <i>Estudos incluídos no artigo 2.....</i>	213
<b>9.1.2. Características dos estudos incluídos nas análises .....</b>	<b>213</b>
9.2. RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES DIRETAS (PAIRWISE META-ANALYSES)	221
<b>9.2.1. Domínio 1: Velocidade de processamento.....</b>	<b>222</b>
<b>9.2.2. Domínio 2: Atenção .....</b>	<b>222</b>
<b>9.2.3. Domínio 3: Performance motora.....</b>	<b>223</b>
<b>9.2.4. Domínio 4: Visioconstrução .....</b>	<b>223</b>
<b>9.2.5. Domínio 5: Memória e aprendizagem verbal.....</b>	<b>224</b>
<b>9.2.6. Domínio 6: Aprendizagem visual .....</b>	<b>224</b>
<b>9.2.7. Domínio 7: Memória de trabalho .....</b>	<b>225</b>
<b>9.2.8. Domínio 8: Funções executivas .....</b>	<b>225</b>
<b>9.2.9. Domínio 9: Cognição social .....</b>	<b>225</b>
<b>9.2.10. Domínio 10: Escore cognitivo global.....</b>	<b>226</b>
9.3. RESULTADOS DAS METANÁLISES EM REDE .....	226
<b>9.3.1. Domínio 1: Velocidade de processamento.....</b>	<b>226</b>
9.3.1.1. <i>Cálculo da estimativa metanalítica.....</i>	229

9.3.1.2. <i>Ranqueamento</i> .....	230
<b>9.3.2. Domínio 2: Atenção</b> .....	232
9.3.2.1. <i>Cálculo da estimativa metanalítica</i> .....	234
9.3.2.2. <i>Ranqueamento</i> .....	235
<b>9.3.3. Domínio 3: Performance motora</b> .....	236
9.3.3.1. <i>Cálculo da estimativa metanalítica</i> .....	239
9.3.3.2. <i>Ranqueamento</i> .....	239
<b>9.3.4. Domínio 4: Visioconstrução</b> .....	241
9.3.4.1. <i>Cálculo da estimativa metanalítica</i> .....	243
9.3.4.2. <i>Ranqueamento</i> .....	243
<b>9.3.5. Domínio 5: Memória e aprendizagem verbal</b> .....	244
9.3.5.1. <i>Cálculo da estimativa metanalítica</i> .....	247
9.3.5.2. <i>Ranqueamento</i> .....	248
<b>9.3.6. Domínio 6: Aprendizagem visual</b> .....	249
9.3.6.1. <i>Cálculo da estimativa metanalítica</i> .....	251
9.3.6.2. <i>Ranqueamento</i> .....	252
<b>9.3.7. Domínio 7: Memória de trabalho</b> .....	253
9.3.7.1. <i>Cálculo da estimativa metanalítica</i> .....	256
9.3.7.2. <i>Ranqueamento</i> .....	256
<b>9.3.8. Domínio 8: Funções executivas</b> .....	258
9.3.8.1. <i>Cálculo da estimativa metanalítica</i> .....	260
9.3.8.2. <i>Ranqueamento</i> .....	261
<b>9.3.9. Domínio 2: Cognição social</b> .....	262
9.3.9.1. <i>Cálculo da estimativa metanalítica</i> .....	265
9.3.9.2. <i>Ranqueamento</i> .....	265
<b>9.3.10. Domínio 10: Escore cognitivo global</b> .....	266
9.3.10.1. <i>Cálculo da estimativa metanalítica</i> .....	269
9.3.10.2. <i>Ranqueamento</i> .....	270
<b>10. ANEXO 3 – TABELA DE EXTRAÇÃO DOS DADOS (ARTIGO 1)</b> .....	275
<b>11. ANEXO 4 – TABELA DE EXTRAÇÃO DOS DADOS (ARTIGO 2)</b> .....	278
<b>12. ANEXO 5 – PAIRWISE META-ANALYSES (ARTIGO 1)</b> .....	280
<b>13. ANEXO 6 – ANÁLISE GRÁFICA “THINNING”</b> .....	290
<b>14. ANEXO 7 - ANÁLISE GRÁFICA “TRACE PLOTS”</b> .....	345
<b>15. ANEXO 8 – ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA POR NODE-SPLITTING</b> .....	359



## 1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Efeito dos antipsicóticos no desempenho cognitivo de indivíduos com transtornos psicóticos: abordagem por metanálises convencionais e metanálises em rede”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 22 de outubro de 2021. O trabalho é apresentado em 3 partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Justificativa e Objetivos;
2. Artigos 1 e 2;
3. Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos Anexos 1 a 8.

A presente tese de doutorado resultou em dois artigos científicos, intitulados: “*The Effect of Antipsychotics on the Cognitive Performance of Individuals with Psychotic Disorders: Network Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials*” (publicado na revista *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*) e “*Atypical Antipsychotics versus Haloperidol on the Cognitive Performance of Individuals with Schizophrenia: An Approach by Pairwise Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*” (submetido na revista *Schizophrenia Research*).

## 2. INTRODUÇÃO

### 2.1. PSICOSE E TRANSTORNOS PSICÓTICOS

#### 2.1.1. Conceituação

O termo *psicose* foi criado em 1845 por Ernst V. Feuchtersleben para designar as manifestações psíquicas da doença mental, diferenciando o comprometimento “psíquico” das alterações “neurais” (1). A psicose, à época, era a circunscrição que definia o saber psiquiátrico, designando a própria *loucura* em sua legítima abstração. Ao longo do tempo, a *psicose* sofreu importantes reformulações teóricas de Emil Kraepelin (18856-1956), Eugen Bleuler (1857-1939), Karl Jaspers (1883-1969) e Kurt Schneider (1887-1967), o que permitiu a elaboração de conceitos mais precisos e categóricos. Atualmente, a *American Psychiatric Association* (APA) define os transtornos psicóticos a partir de critérios pontuais, com o objetivo de ampliar a confiabilidade diagnóstica e facilitar uma avaliação objetiva dos sintomas psiquiátricos (2).

Segundo a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), os *sintomas primários em psicose* são definidos por delírios, alucinações, desorganização do pensamento, comportamentos motores grosseiramente desorganizados ou anormais e sintomas negativos. Objetivamente:

- **Delírio** é a crença fixa e não passível de mudança à luz de evidências conflitantes (2). Karl Jaspers conceituou o delírio não apenas como uma alteração do pensamento, mas como um erro de ajuizar com origem no adoecimento mental (4). Houve diversas tentativas de conceituar as ideias delirantes mas, no geral, três argumentos são particularmente aceitos: a) há convicção extraordinária e absoluta quanto à veracidade do juízo delirante, b) é impossível modificar o conteúdo delirante pela experiência objetiva da realidade ou por argumentos lógicos e c) o pensamento delirante é um juízo falso e de conteúdo impossível (4). O conteúdo de um delírio pode incluir uma variedade de temas, o que permite categorizar os delírios como persecutórios, de grandeza, de referência, erotomaníacos, religiosos, somáticos, de relação,

de influência ou controle, de ciúmes, niilistas, de culpa, hipocondríaco, dentre outros.

- **Alucinação** é a percepção clara e definida de um objeto (voz, ruído, imagem) sem a presença de objeto estimulante real (4). As alucinações podem ocorrer em qualquer modalidade sensorial e caracterizam-se comumente por experiências vívidas e claras, não estando sob controle voluntário (2). As alucinações auditivas são as mais comuns nos transtornos psicóticos; alucinações visuais, táteis e olfativas devem aventar a suspeição de condições neurológicas, apesar de também presentes na esquizofrenia e transtornos relacionados (5).
- **Desorganização do pensamento:** a arquitetura do pensamento é inferida através do discurso, variando de formas articuladas e coesas a manifestações desagregadas e incompreensíveis. Nas formas desorganizadas do pensamento, observam-se afrouxamento de associações, descarrilamento do pensamento, dissociações e incoerências, desagregação total do pensamento, tangencialidade, circunstancialidade, neologismos, “salada de palavras”, bloqueio do pensamento, perseveração, associação por rimas, ecolalia, dentre outros (4).
- **Comportamentos motores grosseiramente desorganizados ou anormais:** são comportamentos inadequados, incongruentes, incompreensíveis e insensatos (6). Um comportamento desorganizado pode variar de ações ditas tolas e pueris a agitações intensas e imprevisíveis (2). Alterações psicomotoras podem ser caracterizadas por lentificação e empobrecimento psicomotor, estereotípias de movimentos, maneirismos, posturas bizarras, caretas e ecopraxia. A síndrome catatônica é uma manifestação psicomotora marcada principalmente por redução dos movimentos espontâneos, ausência de comportamentos dirigidos a objetos, estupor, rigidez, ecopraxia, mutismo, negativismo, flexibilidade cêrea, catalepsia, dentre outros, podendo evoluir com desnutrição, exaustão, hiperpirexia ou autolesões (6);
- **Sintomas negativos:** os sintomas negativos caracterizam-se pelo empobrecimento global da vida afetiva, cognitiva e social (4). Os sintomas negativos mais proeminentes referem-se ao distanciamento afetivo (expressão emocional diminuída ou embotamento afetivo), avolia, anedonia, alogia,

retração social e isolacionismo, restrição de interesses e senso de propósito diminuído.

Os transtornos psicóticos podem ser categorizados como idiopáticos (primários), associados a outras condições médicas ou induzidos por substância/ medicamento. O DSM-5 considera como transtornos psicóticos primários o Transtorno Delirante, Transtorno Psicótico Breve, Transtorno Esquizofreniforme, Esquizofrenia e Transtorno Esquizoafetivo. Há também as psicoses afetivas, incluindo-se o Transtorno Bipolar com características psicóticas e o Episódio Depressivo Maior com características psicóticas (7). Ao escopo desta tese recai apenas a análise das condições primárias de psicose, excluindo-se o Transtorno Psicótico Induzido por Substância/ Medicamento e o Transtorno Psicótico Devido a Outra Condição Médica<sup>1</sup>.

### 2.1.2. Critérios diagnósticos dos Transtornos Psicóticos à luz do DSM-5

As tabelas 1 a 7 apresentam os critérios do DSM-5 para os transtornos psicóticos idiopáticos, incluindo-se as psicoses afetivas.

*Tabela 1 – Diagnóstico de Transtorno Delirante de acordo com o DSM-5 (adaptado)*

<b>Critérios Diagnósticos</b>
A. A presença de um delírio (ou mais) com duração de um mês ou mais.
B. O Critério A para esquizofrenia jamais foi atendido.
<b>Nota:</b> Alucinações, quando presentes, não são proeminentes e têm relação com o tema do delírio.
C. Exceto pelo impacto do(s) delírio(s) ou de seus desdobramentos, o funcionamento não está acentuadamente prejudicado, e o comportamento não é claramente bizarro ou esquisito.

<sup>1</sup> Os transtornos associados ao uso de substância e a outras condições médicas foram excluídos visto que o objetivo desta tese é a avaliação do efeito dos agentes antipsicóticos em aspectos cognitivos. A inclusão de indivíduos com história de uso de substâncias tornar-se-ia um provável fator confundidor, dificultando uma análise linear entre antipsicóticos, cognição e transtornos psicóticos.

---

D. Se episódios maníacos ou depressivos ocorreram, eles foram breves em comparação com a duração dos períodos delirantes.

---

E. A perturbação não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica, não sendo mais bem explicada por outro transtorno mental.

---

*Tabela 2 – Diagnóstico de Transtorno Psicótico Breve de acordo com o DSM-5  
(adaptado)*

---

**Critérios Diagnósticos**

---

A. Presença de um (ou mais) dos sintomas a seguir. Pelo menos um deles deve ser (1), (2) ou (3):

1. Delírios.
2. Alucinações.
3. Discurso desorganizado (p. ex., descarrilamento ou incoerência frequentes).
4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico.

**Nota:** Não incluir um sintoma que seja um padrão de resposta culturalmente aceito.

---

B. A duração de um episódio da perturbação é de, pelo menos, um dia, mas inferior a um mês, com eventual retorno completo a um nível de funcionamento pré-mórbido.

---

C. A perturbação não é mais bem explicada por transtorno depressivo maior ou transtorno bipolar com características psicóticas, por outro transtorno psicótico como esquizofrenia ou catatonia, nem se deve aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica.

---

*Tabela 3 – Diagnóstico de Transtorno Esquizofreniforme de acordo com o DSM-5  
(adaptado)*

---

**Critérios Diagnósticos**


---

A. Dois (ou mais) dos itens a seguir, cada um presente por uma quantidade significativa de tempo durante um período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um deles deve ser (1), (2) ou (3):

1. Delírios
2. Alucinações
3. Discurso desorganizado
4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico
5. Sintomas negativos

---

B. Um episódio do transtorno dura pelo menos um mês, mas menos do que seis meses.

---

C. Transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas foram descartados.

---

D. A perturbação não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

---

*Tabela 4 – Diagnóstico de Esquizofrenia de acordo com o DSM-5 (adaptado)*

---

**Critérios Diagnósticos**


---

A. Dois (ou mais) dos itens a seguir, cada um presente por uma quantidade significativa de tempo durante um período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um deles deve ser (1), (2) ou (3):

1. Delírios.
2. Alucinações.
3. Discurso desorganizado.
4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico.
5. Sintomas negativos

---

B. Durante um período significativo de tempo desde o aparecimento do transtorno, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas importantes do funcionamento, como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, está acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início

---

---

se dá na infância ou na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de funcionamento interpessoal, acadêmico ou profissional).

---

C. Sinais contínuos de perturbação persistem durante, pelo menos, seis meses. Esse período de seis meses deve incluir no mínimo um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que precisam satisfazer o Critério A e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais.

---

D. Os diagnósticos de transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas foram previamente descartados.

---

E. O transtorno não é atribuível a efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

---

F. Se houver história de transtorno do espectro autista ou de um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é realizado somente se delírios ou alucinações proeminentes por pelo menos 1 mês (ou menos, se tratados com sucesso), além dos demais sintomas necessários para esquizofrenia.

---

*Tabela 5 – Diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo de acordo com o DSM-5  
(adaptado)*

---

**Critérios Diagnósticos**

---

A. Um período ininterrupto de doença durante o qual há um episódio depressivo maior ou maníaco concomitante com o Critério A da esquizofrenia.  
Nota: O episódio depressivo maior deve incluir o Critério A1: humor deprimido.

---

B. Delírios ou alucinações por duas semanas ou mais na ausência de episódio depressivo maior ou maníaco durante a duração da doença ao longo da vida.

---

C. Os sintomas que satisfazem os critérios para um episódio de humor estão presentes na maior parte da duração total das fases ativa e residual da doença.

---

D. A perturbação não pode ser atribuída aos efeitos de uma substância ou a outra condição médica.

---

*Tabela 6 – Diagnóstico de Episódio Maníaco de acordo com o DSM-5 (adaptado)*

<b>Critérios Diagnósticos</b>
A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária).
B. Durante o período de perturbação do humor e aumento da energia ou atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) estão presentes em grau significativo e representam uma mudança notável do comportamento habitual: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Autoestima inflada ou grandiosidade</li> <li>2. Redução da necessidade de sono</li> <li>3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando</li> <li>4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.</li> <li>5. Distratibilidade, conforme relatado ou observado</li> <li>6. Aumento da atividade dirigida a objetivos ou agitação psicomotora</li> <li>7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas</li> </ol>
C. A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização a fim de prevenir dano para si mesmo ou a outras pessoas, ou existem características psicóticas <sup>2,3</sup>
D. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.
Nota: Um episódio maníaco completo que surge durante tratamento antidepressivo, mas que persiste em um nível de sinais e sintomas além do

<sup>2</sup> O objeto desta tese incluiu os diagnósticos psiquiátricos primários associados a sintomas psicóticos, como o episódio maníaco com sintomas psicóticos. Desta forma, foram desconsiderados episódios maníacos sem sintomas psicóticos.

<sup>3</sup> Episódios de humor com características psicóticas no periparto estão incluídos nas definições de episódio depressivo maior ou episódio maníaco



---

efeito fisiológico desse tratamento, é evidência suficiente para um episódio maníaco e, portanto, para um diagnóstico de transtorno bipolar tipo I.

---

Nota: Os Critérios A-D representam um episódio maníaco. Pelo menos um episódio maníaco na vida é necessário para o diagnóstico de transtorno bipolar tipo I.

---

*Tabela 7 – Diagnóstico de Episódio Depressivo Maior de acordo com o DSM-5  
(adaptado)*

---

**Critérios Diagnósticos**

---

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas devem estar presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.

1. Humor deprimido
2. Acentuada diminuição de interesse ou prazer nas atividades
3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta ou redução ou aumento no apetite
4. Insônia ou hipersonia
5. Agitação ou retardo psicomotor
6. Fadiga ou perda de energia
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes).
8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão
9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer) ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

---

B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

---

C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

---

---

D. A ocorrência do episódio depressivo maior não é mais bem explicada por outros transtornos psiquiátricos.

---

E. Nunca houve um episódio maníaco ou um episódio hipomaníaco.

---

Especificador: com características psicóticas<sup>4,5</sup>.

---

### 2.1.3. Aspectos Epidemiológicos

Considerando-se indiscriminadamente as psicoses não-afetivas (esquizofrenia e transtornos relacionados, psicose induzida por substância e psicose associada à outra condição médica) e as psicoses afetivas (transtorno bipolar com sintomas psicóticos e depressão psicótica), estudos recentes apontam uma prevalência mundial média global dos transtornos psicóticos de 4,6 por 1.000 pessoas (IC 95%: <sup>6</sup>5,63 - 6,24), prevalência pontual média de 3,9 por 1.000 (IC 95%: 3,28 – 4,52) e prevalência ao longo da vida de 9,57 por 1.000 (IC 95%: 9,01 – 10,13) (8), além de incidência média de 26,6 por 100.000 pessoas-ano (IC 95%: 22,0 – 31,7) entre os anos de 2002 e 2017 (9). No mesmo período, a incidência média dos transtornos psicóticos não afetivos foi de 18,7 por 100.000 pessoas-anos (IC 95% 14,8 – 23,6) e a incidência dos transtornos psicóticos afetivos foi de 4,64 por 100.000 pessoas-anos (IC 95% 3,1 – 6,8).

Os principais achados epidemiológicos sobre os transtornos psicóticos referem-se à esquizofrenia, condição mais estudada na psicose primária. Em relação à esquizofrenia, estima-se uma prevalência ao longo da vida de 0,87% a 1% na população mundial (10,11). Dados de 2016 descrevem uma prevalência pontual global padronizada por idade de 0,28% (UI 95%<sup>7</sup>: 0,24 – 0,31) e um aumento na prevalência global de 13,1 milhões de casos (95% UI: 11,6 milhões – 14,8 milhões) para 20,9 milhões (95% UI: 18,5 milhões – 23,4 milhões) desde 1990 (12). A maior prevalência

---

<sup>4</sup> O objeto desta tese inclui os diagnósticos psiquiátricos primários associados a sintomas psicóticos, como o episódio depressivo maior com sintomas psicóticos. Desta forma, foram desconsiderados episódios depressivos sem sintomas psicóticos.

<sup>5</sup> Episódios de humor com características psicóticas no periparto estão incluídos nas definições de episódio depressivo maior ou episódio maníaco.

<sup>6</sup> IC 95%: intervalo de confiança de 95%

<sup>7</sup> UI 95% = intervalo de incerteza de 95%,

de esquizofrenia por idade encontra-se na faixa dos 40 anos e cerca de 70,8% dos novos casos nas últimas décadas corresponde ao grupo de 25-54 anos (12). Em relação à incidência da esquizofrenia, identificou uma mediana de 21,7 por 100.000 pessoas-ano (IIQ<sup>8</sup>: 5,6 – 52) entre 2002 e 2017 (9).

Estima-se não haver diferença na prevalência entre homens e mulheres com esquizofrenia (10). Contudo, identifica-se maior incidência de esquizofrenia em homens (RR<sup>9</sup> de 1,70 [IC 95%: 1,46 – 1,97]), além de maior incidência de psicoses não afetivas (RR de 1,60 [IC 95%: 1,44 – 1,77]) e de psicoses gerais (afetivas e não afetivas) (RR de 1,44 [IC 95%: 1,27 – 1,62]) no sexo masculino (9). Não há diferença entre os sexos na incidência de psicoses afetivas (RR de 0,87 [IC 95%: 0,75 – 1,00]) e no transtorno bipolar com sintomas psicóticos (RR de 0,90 [IC 95%: 0,73 – 1,11]) (10).

Apesar da prevalência relativamente baixa, a esquizofrenia foi considerada a 12<sup>a</sup> doença mais incapacitante no *Global Burden of Disease Study* (2016) (13). A carga global de doença<sup>10</sup> na esquizofrenia é quatro vezes maior em países em desenvolvimento (quando comparados a países ricos) e significativamente maior na faixa dos 25 – 54 anos de idade (12). A esquizofrenia está associada a elevadas taxas de desemprego, chegando a 80-90% nos portadores da doença (14).

Pacientes com esquizofrenia e outros transtornos psicóticos apresentam maior mortalidade (por todas as causas) se comparados à população geral (SMR<sup>11</sup> 3,6, IC 95% 2,6 – 4,9) (15), com expectativa de vida reduzida em 10 a 20 anos (16). Dentre as causas não naturais de óbito, o suicídio é a causa mais comum em pacientes com esquizofrenia (239,1 por 100.000 pessoas-ano), com risco cinco vezes maior se comparado à população geral (15). Para alguns autores, a mortalidade associada à esquizofrenia é maior no sexo masculino, porém este não é um achado unânime na literatura (17).

Outros dados específicos também devem ser considerados. A idade de início da esquizofrenia é menor em homens, enquanto a maioria dos casos de início tardio ocorre predominantemente em mulheres (11,18). O pico de incidência da doença

---

<sup>8</sup> IIQ = intervalo interquartilico

<sup>9</sup> RR = risco relativo

<sup>10</sup> A carga global de doença é uma medida da incapacitação (*disability*) associada à doença, calculada principalmente pelo escore DALY (anos de vida perdidos por incapacidade) (13).

<sup>11</sup> SMR = *Standardized mortality ratio* (razão de mortalidade padronizada)

ocorre entre os 10 e 25 anos no sexo masculino e entre os 25 e 35 anos no sexo feminino, com um segundo pico de incidência após os 40 anos de idade, principalmente em mulheres (18). Em relação a aspectos regionais, a incidência da esquizofrenia varia entre países (19) porém a prevalência pontual padronizada por idade não sofre variação regional (12). Outro dado significativo refere-se a maior incidência de transtornos psicóticos em migrantes e seus descendentes (grupos étnicos minoritários em um respectivo país), com RR de 1,75 [IC 95%: 1,53 – 2,00] quando comparados a não migrantes e não descendentes de migrantes (grupo étnico majoritário no país) (9).

Além dos resultados relacionados à esquizofrenia, estima-se uma prevalência ao longo da vida de 0,32% para transtorno esquizoafetivo, 0,07% para transtorno esquizofreniforme, 0,18% para transtorno delirante, 0,35% para transtorno depressivo maior com sintomas psicóticos, 0,42% para transtornos psicóticos induzidos por substâncias e 0,21% para transtornos psicóticos devido a condições médicas gerais (9). Não foram encontradas mensurações específicas para transtorno bipolar com sintomas psicóticos.

Dados epidemiológicos brasileiros sobre os transtornos psicóticos são escassos. No Brasil, estudo publicado em 1992 identificou uma prevalência de 0,3 – 2,4% para psicose geral (afetiva e não afetiva) (20). Andrade et. al (2002) demonstrou uma prevalência média nacional ao longo da vida de 12,11 por 1.000 pessoas (IC 95%: 12,11 – 26,14), enquanto Almeida et al. (1997) apresentou média de 9,18 por 1.000 pessoas (IC 95%: 4,70 - 13,66) no estado de São Paulo (8). No Brasil, a incidência de esquizofrenia é maior em homens do que em mulheres (648.1 versus 393,9 para 100.000 habitantes) (21).

Foge ao objetivo desta tese discutir as limitações metodológicas que influenciam os resultados de revisões epidemiológicas, mas ressalva-se que dados estatísticos podem ser influenciados por inúmeros fatores, como a escolha do instrumento diagnóstico utilizado e o desenho dos ensaios incluídos nas revisões.

#### **2.1.4. Aspectos neurobiológicos básicos e ação dos antipsicóticos nos sintomas cognitivos em psicose**

Os principais modelos neurobiológicos teóricos sobre a psicose partem das hipóteses dopaminérgica e glutamatérgica da esquizofrenia (7,22–25), com evidências mais recentes demonstrando a participação adicional da serotonina na formação dos sintomas psicóticos (26). Nesta seção, optou-se apenas pela discussão dos aspectos biológicos associados aos sintomas cognitivos, enfoque principal desta tese.

#### 2.1.4.1. *Hipótese dopaminérgica e sintomas cognitivos dos transtornos psicóticos*

A hipótese dopaminérgica parte de observações do efeito antipsicótico de drogas antagonistas dopaminérgicas, do efeito indutor de sintomas psicóticos dos agonistas dopaminérgicos (como a anfetamina), e de anormalidades na transmissão dopaminérgica em estudos de neuroimagem em esquizofrenia (aumento na síntese e no armazenamento pré-sináptico de dopamina e na ocupação de receptores D2 no estriado) (27).

Resumidamente, a hipótese dopaminérgica dos sintomas cognitivos dos transtornos psicóticos parte de um hipofuncionamento da via dopaminérgica mesocortical. Na verdade, uma redução na atividade dos neurônios dopaminérgicos projetados da área tegmental ventral (ATV) para o córtex pré-frontal dorsolateral leva a um prejuízo na regulação das funções cognitivas, em especial das funções executivas, atenção e memória de trabalho (26). A associação entre déficits cognitivos e anormalidades na neurotransmissão da dopamina no córtex pré-frontal tem sido demonstrada em diversos estudos de neuroimagem (28–30).

A teoria dopaminérgica da psicose, apesar de esclarecedora quanto à fisiopatologia dos sintomas positivos, não elucidada adequadamente a formação do sintomas negativos e cognitivos da doença, melhor compreendida pela teoria glutamatérgica (31).

#### 2.1.4.2. *Hipótese glutamatérgica e sintomas cognitivos dos transtornos psicóticos*

A hipótese glutamatérgica dos transtornos psicóticos surgiu na década de 90 pela observação do efeito dos antagonistas dos receptores NMDA (como a cetamina)

no surgimento e agravamento de sintomas psicóticos (24). A hipótese glutamatérgica foi impulsionada por estudos post-mortem (após a identificação de irregularidades nos receptores glutamatérgicos em materiais cerebrais de pacientes com esquizofrenia) (32), por achados iniciais de neuroimagem (incluindo anormalidades nas vias glutamatérgicas associadas ao córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado) (23), e por grandes estudos genéticos (identificação de polimorfismos genéticos em genes associados à transmissão do glutamato, presentes em pacientes com esquizofrenia) (33).

Resumidamente, a hipótese glutamatérgica dos sintomas cognitivos da psicose parte de uma disfunção (hipofunção) dos receptores NMDA (N-metil D-Aspartato) de glutamato e de uma deficiência nos interneurônios GABA (ácido gama-aminobutírico) do córtex (principalmente no córtex pré-frontal e giro cingulado anterior)<sup>12</sup> (7). A redução do efeito inibitório dos interneurônios gabaérgicos sobre os neurônios piramidais do córtex (GABA é um transmissor inibitório) leva à hiperativação dos neurônios glutamatérgicos - e um efluxo excessivo de glutamato no córtex pré-frontal e giro cingulado anterior está associado a prejuízos cognitivos (34).

Além disso, a hiperativação dos neurônios piramidais glutamatérgicos leva à hiperativação das vias glutamatérgicas entre o córtex e os centros neurotransmissores do tronco encefálico, em especial entre o córtex e a área tegmental ventral (ATV) (35). Acredita-se que as vias glutamatérgicas que partem do córtex para a ATV regulam apenas os neurônios que se projetam da ATV para o córtex pré-frontal (via dopaminérgica mesocortical). Essa regulação é realizada indiretamente, ou seja, através de interneurônios gabaérgicos (inibitórios). Desta forma, uma hiperativação das vias glutamatérgicas entre o córtex e o tronco encefálico leva, portanto, a uma hiperativação dos interneurônios inibitórios que, por sua vez, aumentam a inibição sobre os neurônios dopaminérgicos da ATV. Dessa forma, há uma menor liberação dopaminérgica na via mesocortical, o que também agrava os sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia (hipótese dopaminérgica) (26,27).

Apesar da associação teórica entre a hipótese glutamatérgica e os sintomas cognitivos da psicose, faltam evidências suficientes que comprovem inequivocadamente o modelo. Revisão publicada por Iwata et al. (2015) demonstrou

---

<sup>12</sup> O racional teórico presente nesta tese descreve apenas os mecanismos biológicos potencialmente associados aos sintomas cognitivos da esquizofrenia e transtornos psicóticos. A compreensão dos sintomas positivos à luz da hipótese glutamatérgica foge às interpretações aqui apresentadas.

resultados inconsistentes de neuroimagem quanto à associação entre funções cognitivas e níveis de glutamato no córtex e hipocampo, além de não identificar, por medidas metanalíticas, efeito pró-cognitivo do uso de moduladores positivos de glutamato em pacientes com esquizofrenia (23).

Por fim, não estão esclarecidas as condições causais para a hipofunção dos receptores NMDA do córtex pré-frontal, mas alguns estudos supõe fatores neurogênicos, sinaptogênicos e de desregulação na poda neural (24).

#### 2.1.4.3. *Ação dos antipsicóticos nos sintomas cognitivos da psicose: interface com neurotransmissores e receptores de ação central*

A neurotransmissão é um dos aspectos centrais do funcionamento cognitivo humano (27). A hiper ou hipoativação de receptores dopaminérgicos, glutamatérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos, muscarínicos e histaminérgicos estão entre os principais fatores associados à neurobiologia da cognição (34). A ação dos antipsicóticos sobre o desempenho cognitivo de pacientes com transtornos psicóticos também está intimamente associada à ativação de receptores centrais. A Tabela 8 descreve, de forma breve e esquemática, os principais receptores de neurotransmissão potencialmente relacionados a desfechos cognitivos (achados estabelecidos principalmente por estudos pré-clínicos). A Figura 1 evidencia o grau de afinidade (grau de ligação) dos principais antipsicóticos aos receptores de neurotransmissores descritos anteriormente. A Tabela 8 foi desenvolvida a partir da leitura de uma revisão sistemática publicada por Aringhieri et al. (2018) (34) e a Figura 1 foi extraída de Sifakis et al. (2018) (36).

Não cabe a esta tese uma revisão pormenorizada sobre a eficácia e a segurança dos diferentes antipsicóticos. A classificação entre antipsicóticos de primeira (agentes típicos) e segunda geração (agentes atípicos) está associada, em especial, aos menores efeitos extrapiramidais associados aos atípicos (37). Em relação ao controle dos sintomas positivos, os resultados são conflitantes frente à comparação entre as classes (37). Sobre os sintomas cognitivos, também há divergências a respeito da superioridade dos antipsicóticos de segunda geração (38,39). Nesta tese, os artigos 1 e 2, nas suas respectivas seções de *Introdução* e

*Discussão*, abordam detalhadamente o efeito comparativo dos antipsicóticos na performance cognitiva de indivíduos com transtornos psicóticos.

*Tabela 8. Principais receptores de neurotransmissão estudados em cognição<sup>13</sup>*

<b>Receptores dopaminérgicos</b>	
<b>D1</b>	A redução na atividade dos receptores D1 no córtex pré-frontal está associada a prejuízos cognitivos, em especial a déficits em funções executivas e visuoespaciais.
<b>D3</b>	Antagonistas dos receptores D3, ao inibirem os autorreceptores D3 pré-sinápticos, aumentam a liberação de dopamina no córtex pré-frontal, tendo efeito pró-cognitivo. Os antagonistas de D3 também estão associados ao aumento no efluxo de acetilcolina, com efeito cognitivo favorável.
<b>D4</b>	A ativação de receptores D4 no córtex pré-frontal e no hipocampo têm sido associada à melhora cognitiva em modelos animais.
<b>Receptores serotoninérgicos</b>	
<b>5-HT<sub>1A</sub></b>	Agonistas dos receptores 5-HT <sub>1A</sub> aumentam a liberação de dopamina no córtex pré-frontal e hipocampo, levando ao aumento no efluxo de acetilcolina. Este mecanismo está associado a efeitos pró-cognitivos. Parte dos antipsicóticos atípicos tem ação agonista parcial aos receptores 5-HT <sub>1A</sub> , como a clozapina, ziprasidona, aripiprazol e quetiapina.
<b>5-HT<sub>2A</sub></b>	Antagonistas dos receptores 5-HT <sub>2A</sub> específicos de algumas subpopulações de neurônios dopaminérgicos do córtex pré-frontal está associado à liberação de dopamina, com possíveis efeitos pró-cognitivos.
<b>5-HT<sub>2c</sub></b>	Sua ativação está associada à modulação da liberação de dopamina e acetilcolina no hipocampo, tendo efeito regulatório na cognição.
<b>Receptores muscarínicos</b>	

<sup>13</sup> Esta tabela foi elaborada após leitura de uma revisão sistemática publicada por Aringhieri et al. (2018) (34)



<b>M<sub>1</sub></b>	A ativação dos receptores M <sub>1</sub> associa-se à mediação das ações neuromodulatórias excitatórias da acetilcolina e à liberação glutamatérgica no hipocampo, estando relacionada a efeitos pró-cognitivos na memória e aprendizagem verbal.
<b>M<sub>4</sub></b>	A ativação de receptores M <sub>4</sub> também está associada a efeitos pró-cognitivos em estudos pré-clínicos, estando relacionados à mediação das ações neuromodulatórias inibitórias da acetilcolina.

### Receptores noradrenérgicos

<b>α<sub>2</sub></b>	O bloqueio de receptores α <sub>2</sub> está potencialmente associado ao aumento na liberação de dopamina no córtex pré-frontal, com possível efeito pró-cognitivo.
----------------------	---

	D <sub>1</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	H <sub>1</sub>	H <sub>3</sub>	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	M <sub>1</sub>	α <sub>2A</sub>	α <sub>2B</sub>	α <sub>2C</sub>
Olanzapine	++	++	++	+++	+		+++	++	++	+	++	++
Zotepine	++	+++	+	+++		+	+++	+++	+	+	+++	++
Clozapine	+	+	++	+++		+	++	++	+++	++	++	++
Chlorpromazine	++	+++	+++	+++	+		+++	++	++	+	++	++
Sertindole		+++	+++	+		+	++++	+++		+	+	+
Iloperidone	+	+++	++	+		++	+++	++		+	+	++
Risperidone	+	+++	+++	+++		+	++++	++		++	++	+++
(Nor)quetiapine	+	+		+++		++	++	+	+	+	+	++
Paliperidone	+	+++	+++	++		+	+++	++		+++	+++	+++
Asenapine	+++	++++	+++	+++		+++	++++	++++		+++	++++	+++
Amisulpride		+++	+++									
Aripiprazole		+++	+	++		+++	++	++		++	++	++
Brexpiprazole	+	+++	+++	++		++++	++++	+		++	++	++++
Cariprazine		++++		++		+++	++	+				
Haloperidol	+	+++	+++				+			+	+	+
Lurasidone	+					+++	+++	+		++		+++
Ziprasidone	+	+++	++	++		+++	++++	++++		+	++	++

Figura 1. Extraída e adaptada de Sifis et al. (2018): Perfil de ligação dos antipsicóticos aos receptores de neurotransmissão. (36)

## 2.2. COGNIÇÃO E TRANSTORNOS PSICÓTICOS

### 2.2.1. Noções básicas sobre domínios cognitivos

#### 2.2.1.1. *Cognição*

Não existe uma única e óbvia definição para o termo *cognição*. Há uma vasta discussão epistemológica e diversos filósofos argumentam que o conceito de *cognição* está em um nível de descrição demasiadamente geral para que seja precisamente definido ou categorizado (40). As definições clássicas de *cognição* tipicamente envolvem os processos de pensar (*thinking*), raciocinar (*reasoning*), perceber (*perceiving*), saber (*knowing*), entender (*understanding*), imaginar (*imagining*), recordar (*remembering*) e aprender (*learning*) (41). Definições mais antigas categorizavam a *cognição* como:

"[...] processos pelos quais a entrada sensorial é transformada, reduzida, elaborada, armazenada, recuperada e usada, processos esses que operam mesmo na ausência de estímulos relevantes (42)".

As pesquisas em neuropsicologia objetivam-se mais à compreensão fenomenológica do que às discussões sobre o termo *cognição*. Atualmente, os processos cognitivos são compreendidos sob o conceito de domínios<sup>14</sup>, sendo os mais

---

<sup>14</sup> Domínios cognitivos são fenômenos cognitivos mensuráveis principalmente através de testes neuropsicológicos, como o Teste de Trilhas (TMT), o Teste de Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) e o Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT). Existem inúmeros instrumentos de avaliação cognitiva, mas este trabalho considerou apenas os testes amplamente reconhecidos e validados. Na análise deste projeto, foram incluídos 77 testes neuropsicológicos: no anexo 1 (seção 7.2.1.), estão descritos os testes utilizados, os critérios de seleção e a classificação dos testes em domínios cognitivos.

estudados na psicose: memória, funções executivas, atenção, memória de trabalho, velocidade de processamento, performance motora, visioconstrução e cognição social<sup>15</sup> (30–32). As seções a seguir trazem, de forma breve e em ressonância às análises desta tese, as definições dos principais domínios cognitivos estudados nos transtornos psicóticos.

#### 2.2.1.2. Memória

A *memória* refere-se aos processos de codificar, armazenar e recuperar informações (46), tornando um indivíduo capaz de adaptar o seu comportamento em função de suas experiências anteriores (47). *Codificação* designa o processamento das informações a serem armazenadas; *retenção* (ou *armazenamento*) é o processo de fortalecimento das representações durante os seus registros e de reconstrução das representações ao longo de suas utilizações e *recuperação* (ou *evocação*) é o processo de lembrança de informações anteriormente armazenadas (46,47). A *recuperação* é caracterizada por dois elementos principais: resgate (*recall*) e reconhecimento (*recognition*), em que *resgatar* refere-se à recuperação de informações armazenadas através de um processo ativo e consciente, e *reconhecer*, por sua vez, envolve a comparação de estímulos anteriormente registrados com novos estímulos apresentados ao indivíduo (22).

A memória não é um constructo unitário, mas um grupo de processos distintos e mediados por diferentes mecanismos neurais (48). Devido à sua complexidade, a memória sofre inúmeras e distintas subdivisões teóricas que, em regra, são conceitos altamente sobrepostos. A fim de facilitar as discussões sobre o tema, optou-se por adotar, nesta tese, o sistematização proposta por Strauss e colaboradores (2006) (46).

##### 2.2.1.2.1. Memória de curto prazo e memória de trabalho

A memória de curto prazo é a retenção temporária e limitada de informações, mantendo-as disponíveis para recordação por um breve período de tempo (22,47). Alguns autores nomeiam o primeiro estágio da memória de curto prazo de memória

---

<sup>15</sup> A classificação em domínios cognitivos é variável na literatura; para esta tese, adotaram-se os domínios presentes nos principais compêndios em neuropsicologia (22,46) e na *MATRICES Consensus Cognitive Battery*, uma das principais baterias cognitivas validadas em pacientes com esquizofrenia

imediate, um constructo que, em termos práticos, pode ser equiparado à atenção imediata (22). A grande interposição entre o registro imediato de informações (memória imediata), o armazenamento temporário de informações (memória de curto prazo) e a memória de trabalho faz com que, do ponto de vista funcional, a memória de curto prazo possa ser compreendida como parte do conceito de memória de trabalho (47).

A memória de trabalho (ou memória operacional) refere-se à capacidade de armazenar e manipular temporariamente uma informação (22), sendo considerada como um espaço de armazenamento temporário de informações para o desempenho em tarefas cognitivas mais complexas (49). A memória operacional tem por função selecionar, analisar, conectar, sintetizar e resgatar as informações já aprendidas, fazendo conexões com as novas informações (47). A memória operacional também está intimamente ligada à função executiva, visto que permite que as informações mantidas sejam manipuladas por um mecanismo de controle executivo capaz de controlar o foco atencional para uma determinada atividade (22). Alguns autores consideram a memória de trabalho como um dos componentes básicos das funções executivas e da capacidade de planejamento (47).

Diversos modelos teóricos foram elaborados para explicar o funcionamento da memória de trabalho. O modelo atual estrutura a memória de trabalho em um sistema principal e três subsistemas de apoio (50,51). O sistema principal é chamado de executivo central, enquanto os três subsistemas adjacentes são denominados: alça fonológica (ou alça articulatória), esboço visioespacial e retentor episódico. O executivo central é o principal componente do modelo; ele funciona como um subsistema atencional, coordenando as atividades no sistema da memória de trabalho (46). A alça fonológica e o esboço visioespacial são especializados no processamento e manipulação de quantidades limitadas de informações específicas, estando a alça articulatória associada a itens codificados verbalmente e o esboço visioespacial a itens e arranjos visuais. O retentor episódico, último item incluído no modelo, é responsável pela integração entre as informações mantidas temporariamente na memória de trabalho e as informações dos sistemas de longo-prazo, em uma representação episódica única (52).

#### 2.2.1.2.2. Memória de longo prazo

A memória de longo prazo refere-se ao armazenamento estável e permanente de informações, associando-se à aprendizagem e à aquisição de novas informações (46). O processo de armazenamento de informações é chamado de *consolidação*, e pode ocorrer com ou sem esforço consciente, de forma rápida ou em períodos consideráveis de tempo (22). Existem diversas formas de subdividir a memória de longo prazo, sendo comum classificá-la inicialmente como memória declarativa (ou memória explícita) ou memória não declarativa (ou memória implícita).

##### 2.2.1.2.2.1. Memória declarativa

Memória declarativa é a capacidade mental de reter e reviver impressões, recordar ou reconhecer experiências anteriores, através de um processo de rememoração consciente e intencional (22). A memória declarativa é composta por dois subsistemas:

- *Memória episódica* (ou memória autobiográfica): refere-se à recuperação consciente de eventos ou experiências passadas, referindo-se a informações localizáveis em “tempo e espaço” (contexto tempo-espacial) (46). As memórias episódicas podem ainda ser classificadas em memórias recentes ou memórias remotas. Memórias recentes estão associadas a informações armazenadas nas últimas horas, dias, semanas ou meses e memórias remotas referem-se a informações mais antigas, como as da infância (22).
- *Memória semântica*: refere-se ao armazenamento dos conhecimentos conceituais, que, em essência, são atemporais e “não espaciais”, como a significação das palavras (uso da linguagem) (22,47).

A memória declarativa também podem ser classificada, quanto à natureza das informações aprendidas, em memória verbal (informações associadas às palavras) e memória não verbal (informações associadas às imagens). Além dos conceitos aqui apresentados, há inúmeras outras divisões da memória que fogem ao objetivo desta tese.

As habilidades envolvidas no funcionamento da memória declarativa incluem a retenção provisória das informações recém apresentadas (memória de curto prazo), o aprendizado de novas informações (aprendizagem verbal ou visual) e o

armazenamento de informações por um período prolongado de tempo (memória de longo prazo). Importantes testes neuropsicológicos, como o Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, estimam a memória através desses três aspectos, chamando-os conjuntamente de “Memória e Aprendizagem Verbal” e “Memória de Aprendizagem Visual”.

#### 2.2.1.2.2.2. Memória não declarativa

A memória não declarativa (ou memória implícita) refere-se à capacidade de evocar e realizar atos ou comportamentos que anteriormente exigiam esforço cognitivo consciente, mas que, com a exposição repetida da atividade, já não requerem mais resgate consciente e intencional (53). Com a memória implícita, um indivíduo é capaz de executar tarefas e habilidades sem a consciência fenomenológica sobre as respectivas ações (22). Dentre os principais tipos de memórias não declarativas, destacam-se a memória procedural e a aprendizagem perceptual. A memória procedural (ou memória de habilidades) refere-se às habilidades motoras e cognitivas adquiridas previamente por repetição e treino (46), enquanto o *priming* (ou aprendizagem perceptual) consiste na facilitação da evocação inconsciente de uma informação por meio de uma exposição anterior, como os conhecimentos prévios automatizados (22).

Em relação à memória, ressalva-se que as metanálises incluídas nesta tese consideraram apenas os domínios memória e aprendizado verbal, memória e aprendizado visual e memória de trabalho, por serem os constructos mais estudados nos transtornos psicóticos (54,55). A memória não declarativa, por sua vez, não foi sistematicamente metanalisada; dessa forma, foge ao escopo deste capítulo uma análise teórica mais aprofundada sobre o tema.

#### 2.2.1.3. Funções executivas

Existem inúmeros e distintos conceitos sobre funções executivas. Baron (2004) definiu as funções executivas como capacidades metacognitivas que permitem que um indivíduo responda de forma adaptativa a estímulos ambientais ou internos, flexibilizando e alterando a direção de seus comportamentos com a finalidade de

alcançar um objetivo comum (56). Gioia et al. (2000) caracterizaram as funções executivas como processos responsáveis por orientar, dirigir e gerenciar o comportamento, as emoções e as funções cognitivas (controle executivo), permitindo ao indivíduo uma resposta adaptativa a novas situações (57). Malloy-Diniz et al. (2014) definiram as funções executivas como um conjunto de processos mentais que permitem que o indivíduo direcione comportamentos a metas, avalie a eficiência e a adequação desses comportamentos, abandone estratégias ineficazes em prol de outras mais eficientes e, assim, resolva problemas imediatos, de médio e longo prazos” (47).

As funções executivas são consideradas constructos distintos das demais funções cognitivas. Enquanto as funções cognitivas clássicas envolvem áreas funcionais específicas (como a capacidade de atenção imediata ou de armazenamento temporário da informação, por exemplo), as funções executivas atuam como um controle subjacente à execução das tarefas cognitivas (22).

Alguns modelos explicativos sistematizam as funções executivas de formas distintas, incluindo os conceitos de memória operacional (já apresentada nesta seção), controle inibitório, flexibilidade cognitiva, volição, planejamento, tomada de decisão, raciocínio dedutivo, ação intencional e desempenho eficaz (22,46,47). Objetivamente, *controle inibitório* é a capacidade de controlar comportamentos ou pensamentos através da inibição de rotinas automáticas; *flexibilidade cognitiva* é capacidade de alterar um comportamento conforme as contingências ambientais; *volição* é a capacidade de formular um objetivo e conceitualizar formas de obtê-lo; *planejamento* é a capacidade de organizar as etapas e os elementos necessários para a obtenção de uma meta, além de pesar prioridades, lidar com o ambiente e consigo mesmo, hierarquizar ideias e analisar a eficácia de um comportamento implementado, mudando sua execução quando necessário; *tomada de decisões* é a capacidade do indivíduo de escolher uma entre várias alternativas em situações de incerteza; *raciocínio dedutivo* é a capacidade de deduzir uma conclusão a partir de premissas; *ação intencional* é a capacidade de converter um plano em uma ação através de uma sequência ordenada de comportamentos integrados e *desempenho efetivo* é a capacidade do indivíduo em monitorar (automonitoramento), corrigir (autocorreção) e regular (autorregulação) a intensidade, o ritmo e os demais aspectos qualitativos do comportamento.

As funções executivas não devem ser consideradas constructos excludentes entre si, mas sim processos interrelacionados e possivelmente intercambiáveis. Foge ao escopo deste trabalho uma discussão mais aprofundada sobre o tema, mas é importante enfatizar que os conceitos de flexibilidade cognitiva e controle inibitório (funções executivas nucleares) servem de alicerce à formação das funções cognitivas complexas, como o planejamento e a tomada de decisões (47).

#### 2.2.1.4. Atenção

Atenção é a capacidade do indivíduo de se tornar receptivo a estímulos internos ou externos (22), estando associada à seleção de informações relevantes, manutenção e manipulação de representações mentais e monitoramento de respostas aos estímulos (46). A atenção é um sistema multifatorial complexo e interativo, sendo considerada, por muitos autores, como um componente próprio das funções executivas (47). A atenção está associada tanto a processos automáticos quanto a voluntários (22).

Conceitualmente, a atenção pode ser compreendida em diferentes – mas sobrepostos - aspectos, sendo os principais: nível de alerta, atenção sustentada, atenção seletiva, atenção dividida e atenção alternada (22,46,47). *Nível de alerta* (*alertness*) associa-se à responsividade global do indivíduo a estímulos ambientais, sendo um mecanismo amplamente fisiológico e estando associado à intensidade com que o indivíduo está acordado; *atenção sustentada* (vigilância) é a capacidade de manter o foco atencional em uma determinada atividade durante um período limitado de tempo; *atenção seletiva* é a capacidade de focar a atenção em um determinado estímulo e ignorar estímulos distratores (internos ou externos)<sup>16</sup>, sendo também chamada de *concentração*; *atenção dividida* é a capacidade de focar em dois ou mais estímulos distintos simultaneamente; e *atenção alternada* é a capacidade de mudança atencional entre um estímulo e outro.

---

<sup>16</sup> A atenção seletiva está intimamente associada à capacidade de controle inibitório (função executiva); ou seja, a habilidade de focalizar em um único estímulo depende da habilidade de inibir estímulos distratores (47).



#### 2.2.1.5. *Velocidade de processamento*

A velocidade de processamento de informações (*processing speed*) é a velocidade com que um indivíduo executa uma tarefa cognitiva (47), sendo também definida como a) a quantidade de tempo necessário para que um indivíduo julgue corretamente um determinado estímulo (58) e b) como a capacidade de processar rapidamente uma quantidade suficiente de informações, permitindo que elas sejam executadas em um limitado tempo disponível (59). A velocidade de processamento está associada ao conceito de *tempo de reação* (*reaction time*), que corresponde ao intervalo de tempo entre o surgimento de um estímulo (auditivo ou visual) e o início da reação do indivíduo (60).

A velocidade de processamento, junto à memória de curto prazo, constituem uma das dimensões básicas da atenção: o quanto o sistema atencional pode processar depende do quão rápido ele opera. Apesar de sobrepostos, esses três constructos apresentam diferenças conhecidas, podendo ser mensurados de formas distintas (22).

#### 2.2.1.5. *Performance motora*

Performance motora (ou habilidades motoras) é a habilidade de realizar uma tarefa controlando apropriadamente o processo motor envolvido. As habilidades motoras estão associadas à maioria das tarefas diárias, sendo altamente determinante à funcionalidade do indivíduo (46). A motricidade voluntária, em especial a motricidade manual, é a principal função motora avaliada nos testes neuropsicológicos. Os principais aspectos mensurados na performance motora são *força*, *velocidade* (tempo de reação e tempo de movimento), *destreza* (habilidade de executar manipulações habilidosas e controladas de pequenos objetos) e *preferência* (dominância entre as mãos), considerando como principais variáveis a força manual, velocidade manual autodirigida, destreza manual e coordenação bimanual (46,61).

A análise do comportamento motor fundamenta-se no exame das variáveis espaciais e temporais do movimento, estando associadas à precisão (definida como a distância média que separa a posição-alvo das posições atingidas em diferentes tentativas) e à consistência (definida como a variabilidade das diferentes tentativas em relação à própria média) (47). Prejuízos motores manuais incluem redução da

motricidade fina, diminuição da lateralização (diferença entre as performances motoras das mãos dominante e não-dominante) e desvio na precisão do desempenho (62).

#### 2.2.1.6. *Visioconstrução*

Visioconstrução ou praxia construtiva é a capacidade de realizar atividades formativas ou construtivas, como a habilidade de construir, desenhar ou montar objetos e figuras complexas (47). A visioconstrução pode ser compreendida como uma habilidade motora (componente cognitivo do comportamento motor) que permite a execução de ações direcionadas a um plano concreto (plano este dentro de um contexto espacial) (47,63).

O processo visioconstrutivo está associado a um conceito amplo de processamento visioespacial (codificação e processamento de informações espaciais) e a conceitos específicos de percepção visual, formação das imagens visuais mentais (constructo correlacionado à memória não verbal e à memória de trabalho visual), raciocínio espacial e produção gráfica (planejamento e programação do desenho ou construção) (47).

#### 2.2.1.7. *Cognição social*

Cognição social refere-se à habilidade de identificação, manipulação e adequação do comportamento de acordo com informações socialmente relevantes detectadas e processadas no contexto do ambiente (64). A cognição social serve como mediador entre a neurocognição e o funcionamento social, sendo a base da adequação do indivíduo ao ambiente (65). Cognição social envolve a capacidade de inferência sobre crenças e intenções alheias, tornando o indivíduo capaz de compreender os fatores sociais presentes no ambiente (66).

Os modelos atuais em esquizofrenia (67) consideram como aspectos centrais da cognição social:

- *Teoria da Mente (Theory of Mind)*: é a habilidade de atribuir estados mentais (sentimentos, desejos, crenças e intenções, dentre outros) a si próprio e aos outros, predizendo ações e comportamentos (57); a Teoria da Mente também

é definida como a capacidade de compreender que as demais pessoas possuem estados mentais diferentes dos nossos e de fazer inferências sobre as intenções alheias (47,68). A inferência de estados mentais ocorre, por exemplo, pela leitura de expressões faciais e compreensão do olhar. A Teoria da Mente pode ser dividida em Teoria da Mente de primeira ordem - capacidade de inferir o que a outra pessoa está pensando - e Teoria da Mente de segunda ordem - capacidade de inferir o que uma pessoa acredita que a outra pessoa está pensando (66);

- *Percepção social*: é a capacidade de fazer inferências sobre uma determinada situação social a partir de pistas (verbais e não verbais) sobre o comportamento manifestado em um contexto. A percepção social também está associada à compreensão de regras, papéis e convenções sociais (47,66);
- *Percepção emocional*: refere-se a capacidade de identificação de emoções a partir de expressões faciais e inflexões ou entoações vocais (47,69);
- *Processamento emocional*: é a capacidade de compreensão, discriminação e gerenciamento das emoções e reações emocionais. Diversos autores incluem a percepção emocional no conceito de processamento emocional (66);
- *Conhecimento social*: refere-se à compreensão do indivíduo sobre as expectativas que uma determinada situação social impõe, sendo consequência do conhecimento prévio do indivíduo sobre as regras, papéis e objetivos que governam a situação social (66);
- *Estilo atribucional*: é definido como a tendência do indivíduo em atribuir as causas de diferentes acontecimentos (positivos ou negativos) à própria vida. Normalmente, as pessoas atribuem a si a responsabilidade por eventos positivos e a outros a responsabilidade por eventos negativos (68).

#### 2.2.1.8. *Cognição geral*

Os principais estudos em neuropsicologia relacionados a transtornos psicóticos estimam a cognição geral através do agrupamento de domínios cognitivos (e.g., 30–32). Testes de funcionamento intelectual (QI) são medidas menos susceptíveis aos impactos da esquizofrenia e caracteristicamente mais cristalizadas, estando associadas, em especial, a estados pré-mórbidos (70). Devido a isso, os estudos em

psicoses afetivas e não afetivas tendem a preferir à mensuração da cognição geral através da aplicação dos testes neuropsicológicos por domínios cognitivos<sup>17</sup>.

### 2.2.2. Aspectos cognitivos dos transtornos psicóticos

Os transtornos psicóticos estão associados a prejuízos cognitivos globais e permanentes (71,72). Existem sólidas evidências demonstrando que os déficits cognitivos são os aspectos centrais dos transtornos psicóticos (73–77) e os maiores preditores de funcionalidade em esquizofrenia (78), estando mais associados à perda funcional do que os próprios sintomas positivos da doença (79). Estima-se que até 98% dos indivíduos com esquizofrenia tenham performance cognitiva mais reduzida do que o predito pelo nível educacional de seus pais (80) e que quase a totalidade desses pacientes atinjam níveis menores de funcionalidade do que o esperado se não possuísem a doença (76).

Historicamente, a esquizofrenia está associada a déficits cognitivos desde as descrições de Kraepelin sobre *dementia praecox* às considerações de Bleuler sobre os sintomas fundamentais (cognitivos) e sintomas acessórios (positivos) (81,82). Adultos com esquizofrenia e transtornos relacionados têm pior desempenho cognitivo global quando comparados a controles saudáveis (71,72,83), além de prejuízos específicos na atenção, função executiva e memória verbal (84–86), memória operacional (84), velocidade de processamento (86,87), performance motora (88), aprendizagem visual e cognição social (89). Estudos recentes têm demonstrado que os prejuízos cognitivos, apesar de mais proeminentes na esquizofrenia, são características qualitativamente compartilhadas entre os demais transtornos psicóticos, como nas psicoses afetivas (77,86).

A vasta maioria dos ensaios clínicos e metanálises sobre cognição e psicose centram-se em indivíduos com esquizofrenia. São poucos os estudos com testagem cognitiva de pacientes com psicose afetiva. Entretanto, evidências recentes têm apontado semelhanças qualitativas entre os aspectos cognitivos da esquizofrenia e do transtorno bipolar<sup>18</sup>, o que sugere traços neurocognitivos endofenotípicos comuns

---

<sup>17</sup> Neste trabalho, optou-se pela não inclusão dos testes de inteligência na seleção dos testes cognitivos (anexo 1, seção 8.2.1.).

<sup>18</sup> A maioria dos estudos com avaliação cognitiva de pacientes com transtorno bipolar não consideram a história de sintomas psicóticos em suas análises. Os estudos descritos nesta seção incluem

(90–92). Simonsen et al. (2009) demonstrou que a presença de sintomas psicóticos ao longo da vida está particularmente relacionada a piores desfechos neurocognitivos em pacientes com esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo e transtornos bipolares tipos I e II, com diferenças apenas quanto à magnitude de efeito (93). Pacientes com transtorno bipolar em primeiro episódio e em fases iniciais da doença também apresentam déficits cognitivos qualitativamente similares – porém de menor intensidade - a pacientes com esquizofrenia (91,94,95). Por sua vez, familiares de primeiro grau de pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar também apresentam prejuízos cognitivos semelhantes, principalmente em funções executivas e velocidade de processamento (96,97). Portanto, há diversas evidências que corroboram uma possível intersecção fenomenológica, fundamentada em traços cognitivos, entre esses diagnósticos, com a proposição de uma disposição gradativa ascendente entre transtorno bipolar (sintomas cognitivos menos intensos), transtorno esquizoafetivo (sintomas cognitivos intermediários) e esquizofrenia (sintomas cognitivos mais graves) (98) <sup>19</sup>.

Os déficits cognitivos característicos da esquizofrenia não são encontrados apenas em portadores da doença, mas também em familiares de primeiro grau não-afetados e em indivíduos em fase prodrômica. Metanálise conduzida por Sitskoorn et al. (2004), com inclusão de 1639 familiares de primeiro grau não-afetados de pacientes com esquizofrenia e 1380 indivíduos saudáveis, identificou que os respectivos familiares têm pior performance nos domínios memória verbal, função executiva, memória visual, memória de trabalho e atenção, com resultados mais agravantes à função executiva, memória verbal e atenção (correspondendo aos mesmos domínios mais fortemente prejudicados na doença) (99). Metanálises mais recentes corroboraram tais achados, identificando a memória verbal, velocidade de processamento, atenção e funções executivas como os domínios predominantemente afetados em familiares de primeiro grau (96,100–102). Estudos com indivíduos em fase prodrômica (período anterior ao primeiro episódio psicótico) também apontam a presença de diversos prejuízos cognitivos (82), sugerindo que déficits na cognição

---

indiscriminadamente pacientes com transtorno bipolar com ou sem psicose ao longo da vida. Entretanto, há evidências claras de que a presença de psicose aumenta significativamente o deterioro cognitivo no transtorno bipolar (93).

<sup>19</sup> Devido a isso, esta tese incluiu, em suas revisões sistemáticas sobre o efeito dos antipsicóticos na cognição, os diagnósticos de esquizofrenia e transtornos relacionados, transtorno do humor bipolar e depressão psicótica. Mais detalhes estão descritos nas seções “Métodos” dos artigos 1e 2.

possam ser considerados preditores do desenvolvimento de transtornos psicóticos em populações de risco (103–105). Sendo assim, os achados cognitivos em familiares de primeiro grau e em pacientes em fase anterior ao primeiro episódio psicótico sugerem o entendimento da cognição como um possível endofenótipo dos transtornos psicóticos (99).

Déficits cognitivos estão presentes desde o primeiro episódio psicótico (106). Diversos ensaios clínicos e metanálises com pacientes em fases iniciais da esquizofrenia têm demonstrado prejuízos em medidas globais de cognição e na maioria dos domínios específicos, incluindo velocidade de processamento, memórias verbal e visual, funções executivas, atenção, memória de trabalho, visioconstrução, funções executivas e cognição geral, com resultados mais proeminentes à velocidade de processamento (91,107). Metanálise de Mesholam-Gately et al. (2009), com 43 ensaios clínicos, também apontou a velocidade de processamento como o domínio cognitivo mais prejudicado em indivíduos em primeiro episódio psicótico, com resultados superiores ao prejuízo da cognição geral (106). Estudo longitudinal com duração de 7 anos acompanhou 99 indivíduos após o primeiro episódio psicótico e identificou que a atenção, a memória verbal e a velocidade de processamento são os principais traços cognitivos que predizem funcionalidade em estágios iniciais da esquizofrenia (108).

Heinrichs e Zakzanis (1998), em uma das primeiras metanálises sobre o desempenho cognitivo de pacientes com esquizofrenia, identificou prejuízos em todos os domínios testados, com tamanhos de efeito entre moderado a grande (71) e piores resultados para memória verbal, atenção, funções executivas e velocidade de processamento. Metanálise publicada por Aleman et al. (1999) corroborou os achados respectivos à memória, apontando prejuízos nas memórias verbal e não verbal em uma análise sumária de 60 ensaios clínicos (109). Prejuízos acentuados na velocidade de processamento também foram apresentados em uma metanálise com 37 ensaios clínicos e 1961 pacientes com esquizofrenia (110). Uma metanálise de atualização publicada por Fioraventi, Bianchi e Cini (2012), com 2066 indivíduos com esquizofrenia (internados e ambulatoriais), corroborou os achados prévios, demonstrando prejuízo na cognição global e em todos os domínios testados, incluindo memória e aprendizagem verbal, atenção, velocidade de processamento, função executiva e memória de trabalho, com piores resultados à memória verbal e atenção. Estudo multicêntrico publicado por Nuechterlein et al. (2015) avaliou o domínio

atenção em uma amostra de 2251 indivíduos com esquizofrenia, identificando prejuízos atencionais significativos (tamanhos de efeito moderado a grande), independentes da severidade dos sintomas e altamente relacionados à funcionalidade (111). A presença de prejuízos cognitivos globais também foi demonstrando em uma metanálise com 1106 pacientes sem uso prévio de antipsicóticos (*drug-naïve patients*), com desfechos desfavoráveis em todos os domínios testados e piores resultados na memória verbal, velocidade de processamento e memória operacional (112).

Os domínios reconhecidamente mais prejudicados na esquizofrenia incluem as funções executivas, memória e atenção (alguns autores incluem a velocidade de processamento no constructo atencivo), sendo consideradas aspectos centrais da doença e preditores de pior performance para outros domínios (71,76,82,110,113,114). Esses domínios estão particularmente associados à disfunção na integração do sistema córtico-hipocampal, com repercussões mais acentuadas no córtex pré-frontal, lobos temporais e sistema límbico (29). Revisão publicada por Guo, Ragland e Carter (2018) descreve os principais achados em neuroimagens associados à memória e à atenção, associando o déficit na memória (episódica) à hipoativação do córtex pré-frontal dorsolateral, a alterações no lobo temporal medial e à hipoativação do hipocampo (memória espacial), enquanto relaciona os prejuízos atencionais a uma ativação reduzida no giro cingulado anterior e no giro frontal anterior, além de resultados opostos em regiões subcorticais (29). Por sua vez, uma metanálise de 41 estudos de neuroimagem funcional demonstrou, ao utilizar testes de função executiva, que pacientes com esquizofrenia apresentam, quando comparados a indivíduos saudáveis, redução na ativação do córtex pré-frontal dorsolateral, no giro cingulado anterior e no núcleo dorsomedial do tálamo, com aumento compensatório na atividade de outras áreas do córtex pré-frontal (28).

Diversos estudos também associam à esquizofrenia prejuízos significativos na cognição social. Mais de 50 estudos documentam prejuízos no processamento social e Teoria da Mente e alguns ensaios clínicos também demonstram prejuízos de viés de atribuição (115–117). Metanálises conduzidas por Savla et al. (2013) com 3908 indivíduos com esquizofrenia demonstrou pior performance na cognição social quando comparados a 3570 controles saudáveis, com resultados desfavoráveis em todos os subdomínios testados. Os resultados deste estudo apontaram um maior prejuízo na

percepção social, seguido na Teoria da Mente (ToM), percepção emocional e processamento emocional.

Em esquizofrenia, estudos têm demonstrado uma relativa estabilidade dos déficits cognitivos ao longo dos primeiros anos da doença (118,119) e ausência de diferenças na magnitude dos prejuízos cognitivos entre pacientes em estágio inicial e em fase crônica da doença, com exceção de poucas funções executivas e de movimentos motores finos (120). Somado a isso, há evidências de que a maioria dos prejuízos cognitivos estabelecem-se precocemente, antes do primeiro episódio psicótico, o que leva ao entendimento da esquizofrenia como uma condição neurodesenvolvimental.

Por fim, os sintomas cognitivos na esquizofrenia estão intimamente relacionados à funcionalidade e a desfechos associados, sendo a cognição um das principais determinantes dos aspectos sociais (66,76) e econômicos da doença (76). Green et al. (1996, 2000) demonstrou forte associação entre déficit atencional e prejuízo na aquisição de novas habilidades e no funcionamento em comunidade, além de associações positivas entre memória verbal e competências sociais e entre funções executivas e adaptação a mudanças sociais (121,122). Fett et al. (2011) conclui que a cognição social é o domínio mais fortemente associado à funcionalidade em indivíduos com psicose (123). Metanálise publicada por Kuswanto et al. (2016) demonstrou, em pacientes com esquizofrenia, uma associação positiva entre escolaridade e memória verbal, velocidade de processamento, atenção, função executiva e memória de trabalho, além de aproximações entre funcionamento psicossocial e adesão medicamentosa às funções executivas e à cognição global (124). Alguns estudos têm relacionado os sintomas cognitivos à manutenção de atividades ocupacionais: prejuízos na atenção, memória de trabalho, memória verbal e velocidade de processamento estão associados a menor empregabilidade e menor estabilidade empregatícia em indivíduos com esquizofrenia (39,108,125). Outras variáveis como incapacidade de autocuidado e de morar sozinho, inability para abandonar hábitos prejudiciais (como fumar) e custos ao longo da vida também estão relacionados à baixa performance cognitiva (76).



### **2.2.3. Antipsicóticos, desfechos cognitivos e transtornos psicóticos**

Nas últimas décadas, inúmeros trabalhos têm avaliado o efeito dos antipsicóticos na performance cognitiva em transtornos psicóticos, incluindo estudos pré-clínicos (126–130), ensaios clínicos randomizados (131–136), avaliações de neuroimagem (137–140) e metanálises (44,45,141,142). A comparação entre antipsicóticos tem sido um dos principais enfoques desses estudos, com resultados, por certas vezes, conflitantes. Existem diversos ensaios clínicos comparando o efeito dos antipsicóticos nos sintomas cognitivos da esquizofrenia, com resultados ligeiramente favoráveis aos antipsicóticos atípicos.

As seções *Discussão (Discussion)* e *Resultados (Results)* dos artigos 1 e 2 desta tese dissertam sobre o efeito dos antipsicóticos nos aspectos cognitivos em indivíduos com transtornos psicóticos. No artigo 1, a sessão *Discussão* debate os principais achados da literatura e a sessão *Resultados* apresenta 42 ensaios clínicos randomizados com testagem cognitiva em pacientes com esquizofrenia. No artigo 2, a sessão *Discussão* apresenta dados pré-clínicos e clínicos sobre a controversa superioridade dos agentes atípicos nos aspectos cognitivos da esquizofrenia e a sessão *Resultados* apresenta dados de 21 ensaios clínicos randomizados comparando agentes atípicos versus haloperidol. Para evitar repetições, optou-se por não replicar o debate nesta seção; solicita-se, portanto, a leitura dos artigos 1 e 2.

## **2.3. REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISES**

### **2.3.1. Revisão sistemática**

Revisão sistemática é uma revisão da literatura científica mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, apreciação crítica e síntese da informação selecionada, sendo capaz de integrar as informações de um conjunto de estudos realizados separadamente sobre uma determinada intervenção (143). Para a realização de uma revisão sistemática, as diretrizes metodológicas de elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados do Ministério da Saúde sugerem a obediência dos seguintes passos (144):

- Definição e estruturação da questão de pesquisa através da determinação da população de estudo (*Population*), intervenção de interesse (*Intervention*), comparação entre intervenções (*Comparisons*) e desfecho a ser mensurado (*Outcomes*) – acrônimo PICO;
- Elaboração dos critérios de elegibilidade e dos critérios de exclusão dos estudos;
- Elaboração das estratégias de busca (termos-chave e sinônimos);
- Registro da revisão sistemática em uma base de registros de protocolos de revisão sistemática, como o PROSPERO, com descrição detalhada dos itens supracitados e das estratégias de coleta e síntese dos dados;
- Execução da busca de artigos nas principais bases de dados sobre o tema;
- Leitura dos títulos e resumos das referências encontradas (*Screening Phase*);
- Leitura, na íntegra, dos artigos pré-selecionados na fase de screening (*Elegibility Phase*);
- Elaboração do fluxograma de seleção de artigos na revisão sistemática;
- Elaboração da tabela de extração dos dados;;
- Análise e interpretação dos dados.

Além das etapas acima, uma revisão sistemática deve seguir as preconizações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA), um conjunto de 27 itens que sistematizam os passos de uma revisão a fim de manter a qualidade metodológica do processo (145).

### **2.3.2. Metanálises convencionais**

Metanálise é um método estatístico que integra os resultados de dois ou mais estudos independentes, voltados a uma única questão, em uma única medida síntese (também chamada medida sumária, efeito sumário ou estimativa metanalítica) (146,147). Dentre os diferentes tipos de metanálises, a metanálise convencional (ou metanálises de comparações diretas, metanálises em pares ou *pairwise meta-analysis*) sintetiza em uma única estimativa a medida de efeito (ou tamanho de efeito) entre dois tratamentos distintos (148). Conceitualmente, as revisões sistemáticas com metanálises possuem o maior nível de evidência científica no que tange a Medicina

Baseada em Evidências (149), sendo um dos instrumentos mais utilizados para a tomada de decisões clínicas. Dentre as principais vantagens de uma metanálise, consideram-se:

- Sintetizar em uma única análise estatística as diferentes evidências científicas publicadas sobre um mesmo tema;
- Estimar com maior precisão estatística a *medida de efeito* entre duas intervenções, uma vez que, ao agrupar diferentes estudos, a metanálise amplia o tamanho amostral em análise<sup>20</sup>;
- Testar se os resultados de diferentes estudos sobre um mesmo desfecho são – ou não – homogêneos entre si, dirimindo controvérsias decorrentes de estudos conflitantes;
- Identificar possíveis características dos estudos individuais que potencialmente resultam na heterogeneidade dos resultados (chamadas *modificadores de efeito*), mensurando o efeito desses modificadores na estimativa metanalítica final;

Não cabe a esta tese uma extensa discussão sobre os aspectos estatísticos das metanálises, entretanto, algumas condições devem ser compreendidas para uma melhor interpretação dos resultados. Os principais aspectos de uma metanálise estão apresentados a seguir.

#### 2.3.2.1. *Estimativa do efeito sumário*

O objetivo de uma metanálise é estimar um efeito sumário através das estimativas individuais dos estudos selecionados. Existem inúmeros métodos estatísticos para o cálculo do efeito sumário, sendo o *método do inverso das variâncias* um dos mais comumente utilizados. Por esta técnica, o efeito sumário é estimado como a média ponderada entre as *medidas de efeito* de cada estudo

---

<sup>20</sup> Em uma distribuição normal dos dados, a precisão da medida central de uma amostra é inversamente proporcional à variância (medida de dispersão) dos dados amostrais, sendo a variância uma medida inversamente proporcional ao tamanho amostral. Desta forma, quanto maior o tamanho da amostra, menor a dispersão dos dados e, consecutivamente, maior a precisão da medida estimada. Para maiores discussões estatísticas, sugere-se a leitura dos capítulos 2 e 3 do livro Bioestatística: princípios e aplicações (Callegari-Jacques, 2003) (150)

individual, conforme a fórmula a seguir, sendo a ponderação (peso do estudo) calculada pelo inverso da variabilidade do respectivo estudo.

$$\theta_M = \frac{\sum Y_i W_i}{\sum W_i}$$

em que  $\Theta_M$  é o efeito sumário (ou medida metanalítica) na metanálise  $M$ ,  $Y_i$  é a *medida de efeito* do estudo  $i$  e  $W_i$  o peso do estudo  $i$  na metanálise  $M$ . Por sua vez, o peso de um estudo é estimado como o inverso da variância interna do estudo, sendo:

$$W_i = \frac{1}{V_i}$$

em que  $W_i$  é peso do estudo  $i$  na metanálise  $M$  e  $V_i$  é a variância interna no estudo  $i$

<sup>21</sup>.

Cabem algumas interpretações:

- A variância é uma medida inversamente proporcional ao tamanho amostral, ou seja, quanto maior o tamanho amostral de um estudo, menor sua variância interna e, consecutivamente, maior o peso desse estudo na estimativa do efeito sumário. Em outras palavras, estudos maiores têm maior influência no resultado final de uma metanálise<sup>22</sup>. Para maiores informações, sugere-se a leitura dos capítulos 2 e 3 do livro Bioestatística: princípios e aplicações (Callegari-Jacques, 2003) (150).
- Um desdobramento da descrição acima permite inferir uma associação entre a precisão estatística de um estudo e seu peso na estimativa metanalítica. Visto que o cálculo do intervalo de confiança (IC) depende da variância interna do estudo, quanto mais preciso um estudo (menor IC) maior seu peso na estimativa metanalítica. Em outras palavras, estudos mais precisos têm maior influência no resultado final de uma metanálise.

---

<sup>21</sup> A fórmula utilizada considerou apenas a variabilidade interna do estudo  $i$  ( $V_i$ ), medida preconizado no modelo de efeito fixo. Por sua vez, no modelo de efeito aleatório, o cálculo do peso de um estudo deve também considerar a variabilidade entre estudos ( $\tau^2$ ), conforme demonstrado ao decorrer desta tese.

<sup>22</sup> Conforme descrito nas próximas páginas, o modelo de efeito aleatório é capaz de “contrabalancear” a influência do tamanho dos estudos na estimativa metanalítica, diminuindo o peso dos estudos maiores e aumentando o dos estudos de menor amostragem.

### 2.3.2.2. Natureza dos dados individuais

Metanálise é a combinação dos resultados de diferentes estudos individuais em uma medida única. O cálculo do efeito sumário varia conforme a natureza dos dados individuais, quer categóricos ou contínuos. Foge ao escopo desta tese uma discussão sobre metanálises de dados categóricos.

Para variáveis contínuas, média, moda e mediana são as principais medidas de tendência central, enquanto que desvio-padrão, erro-padrão e intervalo interquartilico são as principais medidas de dispersão<sup>23</sup>. A execução de uma metanálise de dados contínuos parte do pressuposto de que os resultados em cada estudo têm distribuição normal nas amostras. Para executá-la, há duas formas principais de considerarmos os resultados dos estudos individuais: (1) como a média e desvio-padrão obtidos no final do estudo (*post-intervention values*), sendo desconsideradas as estimativas do início do estudo (*baseline values*) ou (2) como a diferença entre a média final (*post-intervention values*) e a média inicial (*baseline values*) do estudo, variável conhecida como *change-from-baseline* ou  $\Delta$ <sup>24</sup>. Segundo a Cochrane, a adoção da medida *change-from-baseline* é mais adequada por remover o componente de variabilidade entre os participantes de cada braço.

Para um melhor entendimento da estimativa do efeito sumário considerando-se a variável *change-from-baseline*, pressupõe-se, hipoteticamente, uma metanálise de dois estudos (*A* e *B*), em que cada estudo é formado por dois braços (intervenção e controle), em que:

$\bar{x}_{Ai1}$  = média obtida, no início do estudo (baseline), no grupo intervenção do estudo A

$\bar{x}_{Ac1}$  = média obtida, no início do estudo (baseline), no grupo controle do estudo A

$\bar{x}_{Ai2}$  = média obtida, no final do estudo (endpoint), no grupo intervenção do estudo A

$\bar{x}_{Ac2}$  = média obtida, no final do estudo (endpoint), no grupo controle do estudo A

$\bar{x}_{Bi1}$  = média obtida, no início do estudo (baseline), no grupo intervenção do estudo B

$\bar{x}_{Bc1}$  = média obtida, no início do estudo (baseline), no grupo controle do estudo B

---

<sup>23</sup> Em metanálises de dados contínuos, assume-se que os resultados em cada estudo têm distribuição normal nas amostras.

<sup>24</sup> O desvio-padrão da variável *change-from-baseline* é estimado por uma correlação entre os desvio-padrão das médias final e inicial (desvio-padrão agrupado), podendo-se adotar um índice de correlação de 0,5 conforme sugestão pela Cochrane (151).

$\bar{x}_{Bi2}$  = média obtida, no final do estudo (endpoint), no grupo intervenção do estudo B  
 $\bar{x}_{Bc2}$  = média obtida, no final do estudo (endpoint), no grupo controle do estudo B

Inicialmente, estimam-se as diferenças entre as médias final e inicial (*change-from-baseline*) em cada um dos braços dos estudos A e B, conforme a seguir:

$$\begin{aligned}\bar{x}_{Ai} &= \bar{x}_{Ai2} - \bar{x}_{Ai1} \\ \bar{x}_{Ac} &= \bar{x}_{Ac2} - \bar{x}_{Ac1} \\ \bar{x}_{Bi} &= \bar{x}_{Bi2} - \bar{x}_{Bi1} \\ \bar{x}_{Bc} &= \bar{x}_{Bc2} - \bar{x}_{Bc1}\end{aligned}$$

sendo,

$\bar{x}_{Ai}$  = diferença entre as médias final e inicial do grupo intervenção do estudo A

$\bar{x}_{Ac}$  = diferença entre as médias final e inicial do grupo controle do estudo A

$\bar{x}_{Bi}$  = diferença entre as médias final e inicial do grupo intervenção do estudo B

$\bar{x}_{Bc}$  = diferença entre as médias final e inicial do grupo controle do estudo B

A estimativa da diferença entre os grupos intervenção e controle (medida de efeito) nos estudos A e B pode ser descrita da seguinte forma:

$$\begin{aligned}MD_A &= \bar{x}_{Ai} - \bar{x}_{Ac} \\ MD_B &= \bar{x}_{Bi} - \bar{x}_{Bc}\end{aligned}$$

em que:

$MD_A$  = medida de efeito do estudo A

$MD_B$  = medida de efeito do estudo B

A medida metanalítica será, enfim, calculada como:

$$\theta_M = \frac{MD_A W_A + MD_B W_B}{W_A + W_B}$$

em que:

$\theta_M$  = medida metanalítica final

$W_A$  = peso do estudo A na metanálise

$W_B$  = peso do estudo B na metanálise

Conforme demonstrado no exemplo anterior, o cálculo do efeito sumário fundamenta-se na *diferença ponderada das médias* (*weighted mean difference* ou apenas *mean difference*, ou MD) obtidas nos estudos individuais. Entretanto, caso os estudos individuais mensurem seus desfechos em diferentes escalas (ou unidades de medida), a *diferença ponderada das médias* deve ser padronizada pelo desvio-padrão agrupado<sup>25</sup>, tornando os resultados independentes de medidas e passíveis de comparações e agrupamentos entre si. Para a estimativa da *diferença padronizada das médias* (*standardized mean difference* ou SMD) deve-se pressupor que a diferença entre os desvios-padrão dos estudos metanalisados reflita apenas uma diferença nas escalas de medida e não diferenças reais entre as populações dos estudos (151).

### 2.3.2.3. Modelos de efeito

Para a estimativa do efeito sumário, a maioria das metanálises baseiam-se nos modelos estatísticos de efeito fixo ou efeito aleatório.

#### 2.3.2.3.1. Modelo de efeito fixo

No modelo de efeito fixo, assumem-se que todos os estudos metanalisados compartilham de um *tamanho de efeito*<sup>26</sup> único e comum, por se admitirem que todos os fatores que potencialmente influenciam o *tamanho de efeito* (fatores esses chamados *modificadores de efeito*) são os mesmos nos estudos individuais. Em outras palavras, o modelo de efeito fixo parte da suposição de que o *tamanho de efeito real*<sup>27</sup> é igual entre os estudos e que a diferença observada nos resultados individuais

---

<sup>25</sup> O desvio-padrão agrupado é estimado por correlação entre os desvios-padrão dos grupos intervenção e controle, podendo-se adotar um coeficiente de correlação de 0,5 conforme sugestão da Cochrane (151).

<sup>26</sup> Para maior simplificação, os termos *medida de efeito* e *tamanho de efeito* são utilizados como sinônimos nesta tese.

<sup>27</sup> *Tamanho de efeito real* designa o tamanho de efeito verdadeiro esperado na população subjacente, enquanto que *tamanho de efeito observado* é o tamanho de efeito observado em uma amostra da

desses estudos (tamanhos de efeito observados) decorre apenas do erro amostral (também chamado de erro aleatório ou variabilidade dentro do estudo). Caso os estudos individuais tendessem a tamanhos amostrais infinitos (e, portanto, ausência de erro amostral), não haveria diferenças entre os seus resultados.

Neste modelo, o *tamanho de efeito observado* em um estudo decorre da medida metanalítica ( $\Theta$ )<sup>28</sup> e do erro de amostragem ( $\varepsilon$ ), conforme a seguir:

$$Y_i = \Theta + \varepsilon_i$$

em que:

$Y_i$  = tamanho de efeito observado no estudo  $i$

$\Theta$  = tamanho de efeito comum a todos os estudos (medida metanalítica)

$\varepsilon_i$  = erro amostral do estudo  $i$  (variabilidade dentro do estudo  $i$ )

Sugere-se a adoção do modelo de efeito fixo quando os estudos individuais são hipoteticamente idênticos, geralmente quando suas amostras derivam de uma fonte comum. O modelo de efeito fixo permite que os resultados sejam generalizados apenas a populações idênticas às amostras estudadas.

#### 2.3.2.3.2. Modelo de efeito aleatório

No modelo de efeito aleatório (ou modelo de efeito randômico), assumem-se que os estudos individuais são diferentes entre si (devido a diferenças na presença dos *modificadores de efeito* entre os estudos), o que leva a existência não apenas de um único *tamanho de efeito real* na metanálise, mas de vários *tamanhos de efeitos reais* entre os estudos. Em outras palavras, o modelo de efeito aleatório, por não considerar os estudos idênticos (devido a diferenças clínicas e/ou metodológicas),

---

população. Uma vez que um estudo nada mais é do que uma amostra populacional - e toda obtenção amostral está susceptível ao erro de amostragem - infere-se que o resultado de um estudo individual (tamanho de efeito observado) difere do resultado populacional (tamanho de efeito real) pelo erro de amostragem. No modelo de efeito fixo, portanto, a diferença observada nos resultados dos estudos individuais justifica-se exclusivamente pelo erro amostral, condição inerente ao estudo (visto um estudo ser geralmente uma amostra de uma população maior).

<sup>28</sup> O modelo de efeito fixo considera a existência de um tamanho de efeito real único, e a medida metanalítica nada mais é do que a estimativa desse tamanho de efeito único (estimado pela média ponderada entre as medidas de efeito de cada estudo, como já descrito em sessões anteriores desta tese).



julga implausível assumir que tais estudos apresentem um *tamanho de efeito real* comum, havendo, portanto uma variabilidade entre os *tamanhos de efeito reais* dos estudos (*variabilidade entre os estudos*)<sup>29</sup>. Para a adoção do modelo de efeito aleatório, pressupõe uma distribuição normal entre os *tamanhos de efeito reais* de cada estudo individual.

O modelo de efeito aleatório considera que o *tamanho de efeito observado* de um estudo decorre da medida metanalítica ( $\Theta$ ), do erro aleatório do estudo ( $\varepsilon$ ) e do efeito aleatório de cada estudo ( $\zeta$ )<sup>30</sup>, conforme a seguir:

$$Y_i = \theta_M + \varepsilon_i + \zeta_i$$

Em que:

$Y_i$  = *tamanho de efeito observado* do estudo  $i$

$\Theta$  = medida metanalítica da metanálise  $M$

$\varepsilon_i$  = erro amostral (ou erro aleatório) do estudo  $i$

$\zeta_i$  = efeito aleatório do estudo  $i$ .

Comumente, adota-se o modelo de efeito aleatório quando agrupam-se estudos realizados por fontes distintas, como nas revisões sistemáticas. O modelo aleatório permite extrapolar resultados para populações semelhantes à amostra estudada, e não apenas a populações idênticas, tornando a análise mais abrangente. Devido a isso, o modelo aleatório é preferível na maior parte dos estudos clínicos.

---

<sup>29</sup> O modelo de efeito aleatório considera que os estudos individuais formam uma amostra aleatória de uma população hipotética de estudos. Desta forma, apesar dos efeitos dos estudos não serem considerados iguais, eles estão conectados através de uma distribuição de probabilidade, geralmente suposta normal (173). Simplificadamente, a variabilidade entre os estudos está associada ao efeito aleatório de cada estudo na metanálise ( $\zeta$ ).

<sup>30</sup> No modelo de efeito aleatório, supõe-se que o efeito aleatório  $\zeta$  têm distribuição normal com média 0 e variância desconhecida  $\tau^2$  (174). O  $\tau^2$  é um parâmetro que define a variância entre os tamanhos de efeito reais entre os estudos metanalisado. A variância  $\tau^2$  é comumente estimada pelo método de DerSimonian e Laird, cujo discussão foge ao escopo desta tese.

### 2.3.2.3.3. Diferença entre os modelos

A diferença na estimativa da medida metanalítica entre os modelos de efeito fixo e aleatório ocorre porque, no modelo fixo, o cálculo do peso de um estudo considera apenas a variância dentro do estudo, enquanto que, no modelo aleatório, consideram-se tanto a variância dentro do estudo quanto a variância entre os estudos ( $\tau^2$ ). Considere, portanto, a estimativa do peso do estudo  $i$  ( $W_i$ ) na metanálise  $M$  a partir dos dois modelos:

$$\text{Modelo de efeito fixo: } W_i = \frac{1}{V_i}$$

$$\text{Modelo de efeito aleatório: } W_i = \frac{1}{V_i + \tau^2}$$

em que  $V_i$  é variância dentro do estudo  $i$  e  $\tau^2$  é a variância entre os estudo incluídos na metanálise.

Dentre as diferenças entre os modelos, seguem outras considerações importantes:

- Por incluir uma segunda estimativa de incerteza, o modelo de efeito aleatório estima medidas metanalíticas menos precisas, com maiores intervalos de confiança;
- Uma vez que o modelo de efeito aleatório inclui na ponderação dos estudos a medida de variabilidade  $\tau^2$ , este modelo obtém uma ponderação mais balanceada entre os estudos, “dando mais peso” a estudos pequenos e “menos peso” aos estudos maiores;
- A decisão quanto à escolha do modelo deve partir das considerações supracitas e não de resultados de testes estatísticos de heterogeneidade.

### 2.3.2.4. Avaliação de heterogeneidade

A estimativa de uma medida metanalítica deve ser realizada apenas quando existir uma homogeneidade suficiente entre os estudos individuais, em termos das características de seus participantes, de suas intervenções e da mensuração de seus desfechos (152). Entretanto, ao agruparem-se diferentes estudos no modelo de efeito

aleatório, considera-se que os estudos individuais são similares, mas não idênticos. Quando a diferença entre os estudos não é apenas aleatória (erro amostral), dizemos que os estudos são heterogêneos.

Apesar de aceita determinada variabilidade entre os estudos, a heterogeneidade<sup>31</sup>. deve ser mensurada e interpretada: uma grande heterogeneidade pode tornar impróprio o agrupamento dos estudos em uma única estimativa estatística, inviabilizando a realização da metanálise. As principais fontes de heterogeneidade são: variabilidade clínica e variabilidade metodológica. A variabilidade clínica designa a diferença nas características dos participantes (idade, gênero e etnia, por exemplo), das intervenções e dos desfechos analisados, enquanto que variabilidade metodológica refere-se à diferença no desenho dos estudos, nos instrumentos de medição do desfecho e nos riscos de vieses (152).

As duas formas mais usuais de se estimar a existência de heterogeneidade são os testes Q de Cochran e a estatística I<sup>2</sup> de Higgins e Thompson.

#### 2.3.2.4.1. Teste Q de Cochran

O teste Q de heterogeneidade é um teste estatístico que parte de uma hipótese nula ( $H_0$ ) em que todos os estudos individuais compartilham de um tamanho de efeito comum. A obtenção de um valor  $p$  significativo para o teste (geralmente  $< 0,05$ ) rejeita a hipótese nula, indicando que a heterogeneidade é significativa entre os estudos individuais. Quanto maior o valor do teste Q, maior a heterogeneidade.

O cálculo do teste Q de Cochran depende do peso ( $W$ ) e do tamanho de efeito ( $Y$ ) dos estudos individuais, além da medida metanalítica final  $\theta$ , conforme a fórmula:

$$Q = \sum W_i(Y_i - \theta_M)^2$$

sendo  $W_i$  o peso do estudo  $i$  na metanálise  $M$ ,  $Y_i$  o tamanho de efeito do estudo  $i$  na metanálise  $M$  e  $\theta_M$  a medida metanalítica na respectiva metanálise.

Uma desvantagem do teste Q de Cochran é sua baixa capacidade de detectar heterogeneidade quando há poucos estudos individuais na metanálise; por outro lado,

---

<sup>31</sup> Conceitualmente, a Cochran define a heterogeneidade como uma diferença maior entre os grupos que não é explicada unicamente pelo modelo de efeito aleatório (152).

o teste Q também pode detectar uma falsa heterogeneidade quando o número de estudos individuais é muito grande.

#### 2.3.2.4.2. Estatística $I^2$

A estatística  $I^2$  é uma estimativa da extensão da heterogeneidade que, diferentemente do teste Q de Cochran, permite não apenas a identificação da heterogeneidade, mas também a quantificação da inconsistência entre os estudos metanalisados (152,153). A estatística  $I^2$  pode ser calculada pela fórmula:

$$I^2 = \frac{Q - (k - 1)}{Q} \times 100\%$$

sendo Q o resultado do teste Q de Cochran e  $k-1$  os seus graus de liberdade. O  $I^2$  é uma medida independente de escala e permite a avaliação da proporção da variabilidade observada que é atribuída à verdadeira heterogeneidade entre os estudos (variância entre os estudos) e não ao erro amostral (variância dentro dos estudos). Uma metanálise com  $I^2=0$  significa ausência de heterogeneidade e sugere, portanto, que toda a variabilidade entre os *tamanhos de efeitos* dos estudos individuais decorre apenas do erro amostral (variabilidade dentro dos estudos).

A estatística  $I^2$  pode variar de valores negativos até 100%, sendo que valores negativos são igualados a 0. Alguns autores categorizam valores de  $I^2$  próximos a 25% como baixa heterogeneidade, próximos a 50% como moderada heterogeneidade e próximos a 75% como alta heterogeneidade (154)

Após sua estimativa, existem formas de lidar com a heterogeneidade, como as análises de subgrupo e meta-regressão. Foge ao escopo desta tese uma maior discussão sobre o tema.

#### 2.3.2.5. Gráficos de floresta

O gráfico de floresta (*forest plot*) é uma representação gráfica que permite a identificação dos resultados da metanálise e das medidas de efeito dos estudos individuais (com os respectivos intervalos de confiança). Comumente, as medidas de

efeito de um estudo individual são representadas pelos símbolos ■ ou ● e o intervalo de confiança são apresentados por linhas horizontais contendo suas respectivas medidas de efeito. O tamanho dos símbolos das medidas de efeito de cada estudo é proporcional ao peso do estudo na metanálise e o comprimento da linha horizontal é inversamente proporcional à precisão do intervalo de confiança. A medida metanalítica, por sua vez, é representada geralmente pelo símbolo ♦ (diamante). No anexo 5, seguem todos os gráficos de floresta realizados no artigo 1; a figura 2 do artigo 2 traz todos os gráficos de floresta realizados nesta análise.

### 2.3.3. Metanálises em rede

Metanálises em rede, também designadas por *Network Meta-Analysis* (NMA), *Multiple Treatment Comparisons* (MTC) ou *Multiple Treatment Meta-analysis* (MTM) é um método estatístico que permite a comparação simultânea entre três ou mais tratamentos através da combinação entre evidências diretas e indiretas dentro de uma rede de ensaios clínicos, possibilitando a execução de comparações inexistentes em estudos prévios (155–157). A condução de múltiplas comparações via Modelo Linear Generalizado é um dos métodos mais utilizados (148,158).

*Evidências diretas* são comparações diretas entre duas intervenções (comparações realizadas em ensaios clínicos), enquanto *evidências indiretas* são comparações entre duas intervenções mediadas por um ou mais comparadores comuns (as intervenções não foram comparadas diretamente em ensaios clínicos prévios). A combinação entre a evidência direta e indireta é chamada de *evidência mista*. Hipoteticamente, considere três intervenções (A, B e C), em que as intervenções A e B foram comparadas diretamente em ensaios clínicos, assim como as intervenções B e C, e inexistem ensaios clínicos comparando as intervenções B e C (Figura 2):

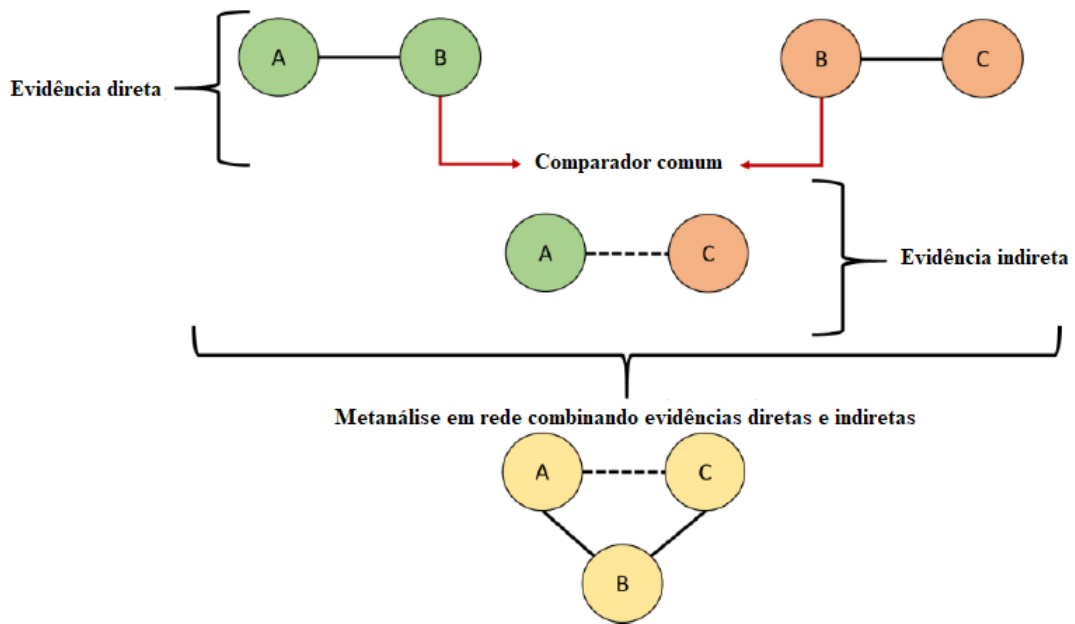


Figura 2: Traduzida e extraída de Tonin et al, 2017 (156).

Conforme a figura acima, a presença de um comparador comum (intervenção B) possibilita a comparação indireta entre as intervenções A e C. Ressalva-se, portanto, que uma evidência indireta é uma inferência matemática estimada a partir de evidências diretas, sendo, portanto, estatisticamente menos robustas do que as diretas (que foram efetivamente realizadas na prática).

Através das comparações indiretas, as metanálises em rede permitem:

- a estimativa de comparações previamente inexistentes na literatura;
- o aumento na precisão estatística das evidências já existentes na literatura (evidências diretas), ao elaborar evidências indiretas e combiná-las às diretas (evidências mistas). Ratifica-se que a evidência mista, estimada pelo inverso das variâncias das estimativas diretas e indiretas, tem maior precisão do que as evidências diretas (157,159).

### 2.3.3.1. Estatística bayesiana

A estatística bayesiana tem sido amplamente utilizada na execução de metanálises em rede por ser um método suficientemente flexível<sup>32</sup> para contemplar a complexidades das redes, mostrando-se mais vantajosa quando comparada à estatística frequentista (148). Não cabe a esta tese a discussão dos aspectos básicos da inferência bayesiana, mas alguns detalhes devem ser enumerados para a compreensão dos resultados aqui apresentados.

Para o entendimento dos princípios básicos da estatística bayesiana, devemos traçar uma comparação entre os métodos clássico e bayesiano. A estatística clássica (ou frequentista) realiza inferências sobre um fenômeno a partir de parâmetros estimados em uma amostra da população, considerando o parâmetro como um valor único e fixo (160). Já a estatística bayesiana parte do uso da probabilidade para quantificar incertezas, considerando a existência de vários valores aleatórios e desconhecidos para o parâmetro em estudo e o mensurando em uma distribuição de probabilidades de valores (160,161). A estatística bayesiana considera informações *a priori* (conhecimento prévio do pesquisador) na estimativa da inferência (distribuição *a posteriori*), que resulta da associação entre as informações prévias (informações *a priori*) e os dados do experimento (160). Na ausência de informações *a priori* – ou a fim de reduzir risco de desvio sistemático por interferência do pesquisador nos resultados finais, alguns autores recomendam a adoção de informações *a priori* não-informativas (148).

Na inferência bayesiana, as estimativas da distribuição *a posteriori* são realizadas por simulações através dos *Métodos hierárquicos de Monte Carlo via Cadeias de Markov* (162), processos iterativos que permitem a reprodução do modelo inúmeras vezes até a convergência à estimativa final. A convergência do modelo pode ser avaliada por medidas estatísticas ou por análises gráficas (os anexos 6 e 7 apresentam as análises gráficas de ajustagem do modelo). Cabe a ressalva de que os resultados de uma estimativa bayesiana distribuem-se em intervalos de credibilidade *a posteriori* (*credibility interval* ou CrI) que, embora estatisticamente diferentes dos intervalos de confiança, permitem interpretações similares<sup>33</sup>.

---

<sup>32</sup> A abordagem bayesiana, diferentemente da estatística clássica, permite a incorporação de incertezas (fontes de incerteza), o que a torna um modelo mais flexível.

<sup>33</sup> A título de exemplificação, se um intervalo de credibilidade de 95% para o parâmetro  $i$  varia de 2 a 6, diz-se que há uma probabilidade *a posteriori* de 0,95 de que o parâmetro  $i$  esteja entre 2 e 6.

### 2.3.3.2. Geometria das redes

A confecção de uma representação geométrica da rede (diagrama da rede) é etapa fundamental na execução da metanálise em rede, visto que permite a identificação das intervenções em estudo, das comparações diretas existentes e do número de *closed loops* presentes (os conceitos de *closed loops* e *open loops* serão tratados a seguir). Em um diagrama da rede, as intervenções são representadas por círculos (nós) e as comparações diretas (ensaios clínicos) por linhas conectando os círculos (157). Comumente, a dimensão dos círculos é proporcional ao tamanho amostral da respectiva intervenção e a espessura da linha ao número de ensaios clínicos incluídos na respectiva comparação direta. A figura 3 ilustra uma rede de ensaios clínicos com 4 intervenções (A, B, C e D), em que a intervenção D apresenta o maior número de participantes envolvidos e a comparação C e D inclui o maior número de ensaios clínicos (comparações diretas).

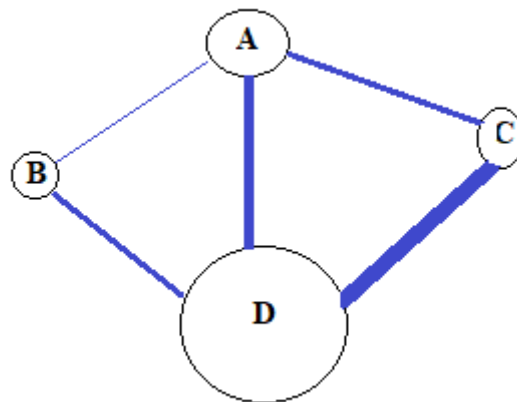


Figura 3. Representação gráfica de um modelo de rede com 4 intervenções (figura do autor).

Um dado importante na avaliação da geometria da rede é a identificação de *closed loops*, regiões da rede em que todas as intervenções (nós) estão conectadas por comparações diretas, formando estruturas geométricas fechadas como triângulos ou quadrados, conforme demonstrando na Figura 4 (156). O termo *unclosed loops*, por sua vez, é utilizado para designar conexões abertas, que não “fecham um *loop*” de comparações diretas. Enquanto a presença de *closed loops* demonstra um



equilíbrio entre o número de evidências diretas e indiretas na rede, o que torna a rede estatisticamente mais robusta, os *unclosed loops* fazem com que a rede dependa extensivamente das comparações indiretas estimadas<sup>34</sup> (163).

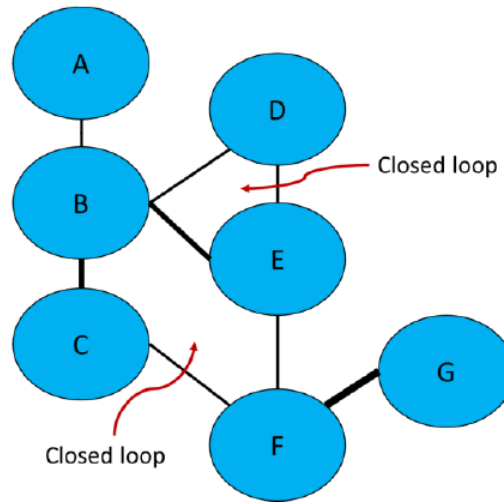


Figura 4. Traduzida e extraída de Tonin et al, 2017 (156).

As redes podem ser classificadas como simples ou complexas, conforme suas geometrias. Considera-se redes complexas aquelas com a presença de, no mínimo, um *closed loop* composto por mais de 4 braços ou mais de um *closed loop* (148).

#### 2.3.3.3. Pressupostos das metanálises em rede

Para realização de uma metanálise em rede, alguns pressupostos devem ser respeitados, sendo eles:

##### 2.3.3.3.1. Homogeneidade

Para a realização de uma metanálise em rede, exige-se a ausência de heterogeneidade significativa entre os estudos individuais das metanálises em pares (164). Portanto, uma das primeiras etapas na execução de uma metanálise em rede é a conferência da heterogeneidade estatística (teste Q de Cochran e estatística I<sup>2</sup>) em todas as metanálises em pares envolvidas.

<sup>34</sup> A presença de *closed loops* mantém a rede fortemente interconectada por comparações diretas entre as intervenções (nós). Redes pobremente conectadas (redes abertas) dependem extensivamente das comparações indiretas, o que torna seus resultados estatisticamente menos robustos.

#### 2.3.3.3.2. Transitividade

Os estudos incluídos em uma comparação indireta devem ser suficientemente similares a ponto de permitir o agrupamento de seus resultados. Por exemplo, em uma comparação indireta entre as intervenções A e C através do comparador comum B, os estudos que comparam diretamente as intervenções A - B e B - C devem ser suficientemente similares entre si.

A avaliação da transitividade<sup>35</sup> deve considerar as variáveis clínicas (características das populações estudadas) e metodológicas (como o desenho dos estudos, a duração do tratamento, a definição da variável em análise e as formas de mensuração dos desfechos) dos estudos envolvidos nas comparações indiretas (165), de forma que os diferentes estudos não difiram quanto à distribuição dos modificadores do efeito<sup>36</sup> (157). A avaliação da similaridade não pode ser mensurada por testes estatísticos, mas deve ser realizada por discussões clínicas e epidemiológicas entre os pesquisadores (159).

Ressalva-se que além da homogeneidade e transitividade, a validade dos resultados de uma metanálise em rede depende da qualidade dos estudos individuais e da presença de potenciais vieses (165).

#### 2.3.3.3.3. Consistência

Um pressuposto necessário para a validade dos resultados de uma metanálise em rede é a ausência de incoerências (inconsistências) entre as evidências diretas e indiretas sobre uma comparação presente na rede (157,165). A inconsistência nada mais é do que a manifestação estatística da transitividade (157), podendo ser mensurada por testes estatísticos, como o método de Bucher (166) para redes simples e o *Node-Splitting* para redes complexas (148,167). Na presença de inconsistências,

---

<sup>35</sup> O termo transitividade, por certas vezes, é conceituado de forma distinta entre os autores. Nesta tese, optamos por adotar o conceito de transitividade descrito no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* versão 6.2 (157).

<sup>36</sup> Como mencionado em sessões anteriores, os modificadores do efeito são características clínicas ou metodológicas dos estudos individuais que potencialmente influenciam na estimativa do tamanho de efeito (168).

algumas abordagens podem ser realizadas, como meta-regressão em rede para avaliação do impacto dos modificadores de efeito nos resultados; entretanto, a presença de inconsistências irresolúveis torna inapropriada a realização da metanálise em rede (168).

Existem duas abordagens distintas para a estimativa da inconsistência: abordagens globais (estimam uma inconsistência global à rede) e abordagens locais (*loop-specific approach*) (157). As abordagens locais mensuram a inconsistência através da análise entre as evidências diretas e indiretas presentes em um *closed loop*, região da rede que possui ambas as evidências, permitindo a comparação entre elas. As abordagens locais permitem, portanto, a identificação de possíveis “pontos de inconsistência” (*incoherence spots*) (157). Um dos principais métodos utilizados para avaliação de inconsistência local é Node-Splitting (167).

#### 2.3.3.3.1 Node-Splitting

Node-Splitting é um método estatístico que estima a consistência entre as evidências diretas e indiretas de um *closed loop* na rede (consistência local) (167). O cálculo do Node-Splitting parte da suposição de que as evidências diretas e indiretas são consistentes entre si e a presença de resultados significativos do teste (valor  $p$  estatisticamente significativo) denota inconsistência. Nesta tese, as estimativas de Node-Splitting consideraram um nível de significância de 95% e ajuste do valor  $p$  por correção de Bonferroni (169).

#### 2.3.3.4. Escolha do modelo estatístico

Diferentemente das metanálises executadas por estatística clássica, em que a decisão entre os modelos de efeito fixo e aleatório é realizada por discussões clínicas e epidemiológicas, a escolha do modelo estatístico na inferência bayesiana (em distribuições posteriores obtidas por simulação de Monte Carlo via cadeias de Markov) depende de um método estatístico, como o *Deviance Information Criteria* (DIC). O DIC é considerado um dos melhores instrumentos para decisão quanto ao modelo de efeito em metanálises bayesianas, devendo adotar-se o modelo que obtiver o menor DIC (170,171).

### 2.3.3.5. *League tables*

Os resultados finais de uma metanálise em rede são sumarizados nas *league tables*, tabelas que apresentam todas as comparações diretas possíveis entre as intervenções testadas. Considere-se uma rede hipotética com 4 intervenções (A, B, C, D):

A			
0.21 (0.08, 0.34)	B		
-0.05 (-0.37, 0.26)	-0.48 (-0.73, -0.23)	C	
-0.43 (-1.78, 0.97)	-0.7 (-2.08, 0.71)	-0.21 (-0.52, 0.09)	D

Figura 5. Exemplo de *league table* de uma metanálise de dados contínuos (médias e intervalos de credibilidade de 95%) (figura do autor)

A figura acima apresenta todas as comparações possíveis entre as intervenções testadas na rede. Os resultados apresentados em uma *league table* (médias e intervalos de credibilidade descritos em cada cédula) são as estimativas finais da rede, que podem ser evidências mistas (o modelo agrupa as comparações diretas e indiretas em uma evidência mista) ou evidências indiretas (na ausência de evidências diretas entre as intervenções comparadas, o modelo considera a comparação indireta como resultado final).

A *league table* deve ser lida “de cima para baixo”, ou seja, da intervenção mais superior à intervenção mais inferior na tabela. No exemplo acima, conclui-se que a intervenção A é superior a B (média positiva e intervalo de credibilidade significativo) e que a intervenção B é inferior a C (média negativa e intervalo de credibilidade significativo), já as comparações A-C, A-D, B-D e C-D não apresentam resultados estatisticamente significativos.

### 2.3.3.6. *Ranqueamentos*

A estatística bayesiana permite o ranqueamento (por probabilidades) das intervenções presentes na rede conforme o desfecho em estudo. Dentre os métodos de ranqueamento, um dos modelos mais utilizados é o *Surface Under the Cumulative Ranking Curve* (SUCRA), cujos resultados representam a probabilidade de uma intervenção estar entre as melhores opções para aquele desfecho (172). Os valores obtidos no SUCRA variam de 0 a 100%, onde 100% indicam que a intervenção tem a maior probabilidade de ser a mais efetiva na rede, enquanto um valor de 0% sugere a maior probabilidade de a intervenção ser a menos efetiva. Quanto maior a estimativa do SUCRA para uma intervenção, melhor a posição desta no ranqueamento da rede (168).

Ressalva-se, entretanto, que o ranqueamento deve ser interpretado à luz das limitações da rede: a presença de heterogeneidade, inconsistências ou baixa qualidade metodológica dos ensaios clínicos pode tornar imprópria a execução de um ranqueamento (168).

Em suma, as metanálises em pares e as metanálises em rede devem ser submetidas a instrumentos de avaliação de qualidade metodológica, para que se estime adequadamente o grau de confiabilidade de seus resultados. As ferramentas metodológicas mais utilizadas são a *Cochrane Risk of Bias* 1.0 para metanálises clássicas e o *Grading of Recommendations Assessments, Development, and Evaluation* (GRADE) para metanálises em rede. No anexo 1 desta tese, estão descritas as principais características destes instrumentos.

## 3. JUSTIFICATIVA

Devido à relevância dos sintomas cognitivos nos transtornos psicóticos e aos resultados discordantes da literatura quanto ao efeito dos antipsicóticos nos aspectos cognitivos da doença, este trabalho teve por objetivo desenvolver análises estatísticas robustas que permitam a identificação das melhores opções terapêuticas na

psicofarmacologia dos transtornos psicóticos. Além disso, frente às semelhanças nos traços cognitivos das psicoses afetivas e não afetivas - e à ausência de estudos que avaliem o efeito dos antipsicóticos de forma transdiagnóstica – este trabalho objetivou-se a realizar metanálises com inclusão de pacientes com esquizofrenia e transtornos relacionados, transtorno bipolar com sintomas psicóticos e depressão com sintomas psicóticos.

Após revisão preliminar da literatura, não foram encontrados estudos semelhantes aos objetivos deste trabalho, tendo sido identificadas apenas nove metanálises específicas em esquizofrenia (vide seção 8.1.4. do anexo 1 desta tese). Destas, apenas duas utilizaram análises em rede, nenhuma comparou individualmente agentes típicos e atípicos e nenhuma restringiu suas análises a ensaios clínicos randomizados duplo-cegos. Portanto, esta tese apresenta o primeiro estudo a desenvolver metanálises em rede de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos comparando individualmente o efeito de diferentes antipsicóticos típicos e atípicos nos aspectos cognitivos dos transtornos psicóticos.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar comparativamente a eficácia dos antipsicóticos no desempenho cognitivo de indivíduos com transtornos psicóticos através do desenvolvimento de metanálises em rede compostas por ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, através de estatística bayesiana.

### 4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a. Desenvolver redes específicas para a cognição geral e para os domínios velocidade de processamento, atenção, performance motora, visioconstrução, memória e aprendizagem verbal, aprendizagem visual, memória de trabalho, funções executivas e cognição social. O objetivo de cada rede é estimar comparações diretas, indiretas e mistas entre os antipsicóticos e ranqueá-los conforme a probabilidade de a intervenção estar entre as melhores opções para o tratamento (Artigo 1);

b. Desenvolver metanálises convencionais para avaliar, a partir de comparações diretas, o efeito de antipsicóticos atípicos versus haloperidol (protótipo dos agentes típicos) na cognição geral e nos domínios velocidade de processamento, atenção, performance motora, visioconstrução, memória e aprendizagem verbal, aprendizagem visual, memória de trabalho, funções executivas e cognição social.

## 5. ARTIGOS

### 5.1. ARTIGO 1

The Effect of Antipsychotics on the Cognitive Performance of Individuals with Psychotic Disorders: Network Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials

Publicado na revista **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**

Fator de impacto (2020): 8.989



Versão aceita do manuscrito

***The Effect of Antipsychotics on the Cognitive Performance of Individuals with Psychotic Disorders: Network Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials***

Daniel Prates Baldez<sup>a,b</sup>, Tais Boeira Biazus<sup>a</sup>, Francisco Diego Rabelo-da-Ponte<sup>a,b</sup>,  
Guilherme Pedro Nogaro<sup>a</sup>; Dayane Santos Martins<sup>a,b</sup>, Maurício Kunz<sup>a,b</sup>, Letícia  
Sanguinetti Czepielewski<sup>a,c,\*</sup>

**Affiliations**

<sup>a</sup> Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Prédio Anexo, 90035-903 - Porto Alegre, Brazil

<sup>b</sup> Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. Rua Ramiro Barcelos, 2400, 90035-003 - Porto Alegre, Brazil

<sup>c</sup> Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil. Rua Ramiro Barcelos, 2600, 90035-003 - Porto Alegre, Brazil

**\*Corresponding author**

Letícia Sanguinetti Czepielewski

Hospital de Clínicas de Porto Alegre/CPE, Laboratory of Molecular Psychiatry, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Prédio Anexo, 90035-003 - Porto Alegre, Brazil; tel: +55-51-33598845, fax: +55-51-33598846, e-mail: leticia.czepielewski@ufrgs.br

## Abstract

Cognitive deficits are a core aspect of psychotic disorders; however, it is not clear to which extent different pharmacological treatments could distinctly impact these outcomes. Hence, we conducted a systematic review and ten network meta-analyses of randomized controlled trials to compare the effect of antipsychotics on cognitive performance of individuals with psychotic disorders. Fifty-four trials were included in the analyses, enrolling 5,866 patients. Compared to other antipsychotics, amisulpride performed better on verbal learning; quetiapine on composite score, attention and verbal learning; lurasidone on composite score; olanzapine on composite score and most cognitive domains; perphenazine on composite score, executive function, working memory, and verbal learning; risperidone on executive function and verbal learning; sertindole on processing speed; and ziprasidone on composite score, working memory, and verbal learning. Oppositely, haloperidol performed poorer on all cognitive domains, occupying the last positions in all rankings; and clozapine performed poorer on composite score, executive function, verbal learning, and visuoconstruction. We hope that these results should be taken into account when assessing and treating individuals with psychosis.

**Keywords:** cognition, psychosis, schizophrenia, antipsychotic, randomized controlled trial, network meta-analysis

## 1. Introduction

Individuals with chronic psychotic disorders are likely to present a broad compromise of cognitive functions. Strong evidence identifies cognitive deficits as a core feature and the best predictor of functional outcomes in psychotic disorders (1,2). Adults with schizophrenia persistently show worse cognitive performance compared to unaffected subjects, both in specific domains (3–5); and global assessment (6). However, it is not clear how pharmacological treatments could impact these outcomes. Several studies have presented improvements in individuals treated with antipsychotics – mainly with the second-generation agents (SGAs) (7–12). Unfortunately, most of these reports have demonstrated a small effect size. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE), a clinical trial with one of the largest neuropsychological testing in schizophrenia, showed moderate improvements in patients under antipsychotics (13). Contrary to previous evidence, this study also showed a similar effect of perphenazine, a first-generation agent (FGA), compared to SGAs. Furthermore, there is a lack of evidence about the superiority of specific antipsychotics related to cognitive performance. Some meta-analyses were designed to investigate this association, but their results are divergent mainly due to methodological differences (14–17). Specifically, Woodward et al. (2005)(15) analyzed data from 44 randomized controlled trials, but included only simple pairwise meta-analysis (15). Thornton et al. (2006) evaluated the effect of some atypical antipsychotics on long-term memory, but included nonrandomized studies (17). Two previous studies performed multiple-treatment meta-analysis (MTMA), but they differed mainly in the inclusion criteria: while Désaméricq et al. (2014) included only trials with a follow-up greater than six months (14), Nielsen et al. (2015) evaluated trials with a minimum duration of 8 weeks (16).

We aim, therefore, to perform network meta-analyses (NMAs) to compare the effects of different antipsychotics on nine individual cognitive domains and a composite score in subjects with psychotic disorders. Unlike the previously published reviews, we innovated in three aspects: restricting the inclusion criteria to only double-blind randomized controlled trials, individualizing comparisons between typical and atypical agents, and creating the most extensive sample analyzed in the literature so far. This study was registered with PROSPERO, number CRD42019142330.

## 2. Methods

### 2.1. Search strategies and eligibility criteria

We conducted a systematic review according to the recommendations of the Cochrane Collaborative group (18) and PRISMA guidelines (19). Our search was carried out using three databases: MEDLINE (PubMed), Web of Science, and Embase. We included all studies published up to the search date (November 30th, 2018). Two additional strategies were used: backward reference searching (analysis of the references cited in the selected studies) and the evaluation of systematic reviews previously published. An updated search was done on November 30th, 2019. The search included the following general terms: schizophrenia, psychosis, mood disorder, bipolar disorder, antipsychotic, cognition, memory, attention, working memory, executive function, neuropsychology, randomized controlled trial. We included different diagnoses in the search strategy to perform additional comparisons between schizophrenia and other psychotic conditions due to the strong evidence of shared cognitive deficits among psychotic and mood disorders (20,21). The antipsychotic names were also included and, like the general terms, were expanded by the synonym search. The PRISMA Checklist and the complete search strategies are available in the Supplementary Materials 1 and 2.

We included only randomized double-blind controlled trials (RCTs), with a follow-up greater than or equal to three weeks, which compared two or more oral antipsychotics in monotherapy or oral antipsychotics versus placebo. All antipsychotic types were considered. We also included only studies that analyzed individuals between the ages of 16 and 65 and diagnosed with schizophrenia and related disorders (schizoaffective disorder and schizophreniform disorder), bipolar disorder or psychotic disorder according to the criteria DSM III, IV, or 5. Only studies that evaluated cognition through neuropsychological testing were selected. For a cognitive test to be considered valid, one of the following criteria fulfillments was necessary: (1) testing with the complete description in a neuropsychology compendium (22,23), (2) valid acknowledged testing by the main cognitive evaluation batteries in schizophrenia (24–27), (3) detailed description from the test in the published article from a high-impact journal. Studies with the following conditions were excluded: the absence of individualized analysis on each antipsychotic, co-intervention studies or adjunct

therapy, cognitive evaluation using only psychometric scales or questionnaires, presence of participants with neuropsychiatric comorbidities (attention-deficit/hyperactivity disorder, intellectual developmental disorder, and dementia), and reports assessing substance-related disorder in more than half of the sample. Further, studies with injectable antipsychotics were also excluded due to the significant difference between injectable and oral drugs (28).

The studies' selection was carried out in two stages: screening phase (title and abstracts reading) and eligibility phase (full article reading). The stages were executed independently by two authors (DPB and TBB); if there were inconsistencies between the authors, a third elaborated the consensus (FDRP). After the selection, two independent authors completed the extraction table (DPB and GPN). The neuropsychological tests were allocated on cognitive domains by two investigators (FDRP and DSM), also independent, according to the test definition present in the main neuropsychology compendiums (22,23), to the test definition present in the primary cognitive evaluation batteries in schizophrenia (24–27), or to the test definition present in its validation articles (Supplementary Material 3). A third investigator (LSC) analyzed the divergencies between the authors. Trained neuropsychologists (FDRP, DSM, and LSC) conducted the test selection.

## 2.2. *Outcomes*

Based on the same references used in the selection of neuropsychological tests (22–27), we considered a cognitive composite score and nine cognitive domains: processing speed, attention, motor performance, visuoconstruction, memory and verbal learning, visual learning, social cognition, working memory, and executive function. When the study did not present all the data necessary for the statistical analysis, we contacted the authors to provide additional information. If the measures of dispersion (standard deviation, standard error, or confidence interval) were not available, we replaced them with similar measures from another included study (imputation data). We also extracted data from graphs if the article only described its results graphically. More details about the imputation process are presented in the Supplementary Material 4. The different articles referring to the same sample were categorized as “one-time studies” not to duplicate the same sample's participation in the meta-analytic calculation. When different manuscripts referred to the same sample

but applied different tests related to the same cognitive domain, only the studies' results with a larger follow-up were included.

### 2.3. *Data analysis*

We performed ten network meta-analysis (NMAs). Meta-analyses with continuous outcomes estimate a summary measure for each arm of an included study. The summary measure is generally calculated by the difference (subtraction) between the mean obtained at the study's endpoint and the mean obtained at the study's baseline ( $\Delta$  or change from baseline or mean difference). Thus, for each cognitive test applied in a clinical trial, we estimated a  $\Delta$  per study's arm. The  $\Delta$  was then standardized by its standard deviation at baseline. This strategy allowed us to convert the results of different cognitive tests (with different metrics and units of measurements) into z-scores, enabling these results to be later gathered in a single result of a cognitive domain. We estimated the standard deviation of  $\Delta$  with a correlation index of 0.5 (29).

The cognitive domain score was calculated through the weighted arithmetic average of the results of the cognitive tests (z-scores), weighted for the number of patients (n) submitted to each test. This condition was performed considering that all tests equally evaluate the cognitive domain. We also estimated a cognitive composite score if the original study did not present it. The composite score was calculated through the simple arithmetic average of the domains included in the study. This allowed all cognitive domains to have the same weight in the global cognitive estimative. We only calculated a composite score from studies that evaluated at least the following domains: attention, executive function, memory and verbal learning, processing speed, and working memory. More details are presented in the Supplementary Material 5.

The simple pairwise and the network meta-analyses were performed in R (version 3.6.1) and JASP (version 0.10.2.0) softwares, using the following packages: "meta", "gemtc", "coda", and "rjags". In the simple pairwise meta-analysis, we used the inverse variance method and the random effect model. In the network meta-analysis, we used Mixed Treatment Comparisons (MTC) as a statistical model, which requires Bayesian inference for execution (30,31). The effect sizes were estimated by mean difference (MD). We did not use the standardized mean difference (SMD) because the

results of cognitive tests were previously standardized in z-scores. We used an interval credibility of 95% (CrI 95%) for continuous outcomes. The fixed and random effects models with homogeneity of variances were both adjusted for all networks. We used non-informative prior, and the posterior probability were estimated by Markov Chain Monte Carlo Method (MCMC). To reduce the intrinsic autocorrelation of Markov chains, an interval value for simulations was chosen for each network. This value was determined based on the visual inspection of the autocorrelation graphs. The chains' convergence was evaluated by visual inspection of the trace plots. The number of simulations used for inference was determined to ensure that the Monte Carlo error was less than 5% of the sample standard deviation for all parameters of each model. Decision between fixed-effect and random-effect varied in each meta-analysis according to the Deviance Information Criteria (DIC) (30,32). The inconsistency analysis between direct and indirect evidence was performed using the Node-splitting approach (33), with a significance level of 95% and adjusting the p-value by Bonferroni correction (34). The similarity was analyzed based on the characteristics of the included studies (Supplementary Material 6). The homogeneity in pairwise comparisons was assessed by the Q and  $I^2$  tests. We did not estimate publication bias because none of the direct comparisons included ten or more trials. The head-to-head comparisons of the drugs were presented in league tables, and the antipsychotics were ranked by the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) (35). SUCRA is a method that orders treatments according to the probability of being the best, the second-best, and so on. The value of SUCRA ranges from 1 (100%) to 0, where 1 means that the treatment is certainly the best and 0 means that the treatment is certainly the worst (36).

Two independent researchers (DPB and GPN) assessed the risk of bias using the Cochrane Risk of Bias 1.0 tool (29) and the quality of evidence using the Grading of Recommendations Assessments, Development, and Evaluation for network meta-analysis (GRADE) (37). Disagreements were solved through discussion. These analyses are available in the Supplementary Materials 7 and 8. We completed the search and inclusion of the studies in November 2019. The data analysis was carried out between December 2020 and July 2020.

### **3. Results**

At first, 9684 records were included in the screening phase; from these, 238 articles were allocated to the eligibility phase, and 69 were selected for the systematic review. As shown in Figure 1, 13 records were excluded from the statistical analysis. The 54 articles included in our meta-analysis comprise 42 independent randomized double-blind controlled trials with a total sample of 5,866 patients. The included studies are shown in Table 1 (simplified extraction table). The main clinical data of the complete sample are shown in Table 2. As to the included studies, 69.05% were multicentered, 61.11% presented a follow-up under six months, 83.33% were done in developed countries, and pharmaceutical industries sponsored 85.71%. 88.10% of the patients had previous psychotic episodes, and 78.57% were considered non-refractory to treatment. 80.96% of the reports examined patients with a previous history of antipsychotic use, and 71.43% allowed the sporadic use of anticholinergic during the study. Besides, 28.57% of the studies evaluated patients exclusively under hospitalization, 23.81% outpatients, and 35.71% included in and outpatients. 66.67% of the studies excluded patients with substance-related disorders as comorbidity.

The complete findings of each NMAs, the inconsistency analysis, the complete extraction table, and the list of studies excluded are described in Supplementary Materials 9 to 12. The data supporting this study's results are available on request from the corresponding author [LSC].

The statistically significant results of each network meta-analysis are presented below. There were no inconsistencies between direct and indirect comparisons in all networks. The head-to-head comparisons of the drugs are reported in Figure 2. Table 3 summarizes the results of SUCRA (surface under the cumulative ranking curve), indicating the antipsychotics with the highest and the lowest probability to be the best. Table 4 shows the main findings for each antipsychotic.

Processing speed: the meta-analysis included 32 clinical trials (43 scientific publications) and a total sample of 3,135 individuals, with a mean age of 37.35 years (SD 9.25 years) and 71.53% males. The network included fourteen drugs: amisulpride, chlorpromazine, clozapine, fluphenazine, haloperidol, lurasidone, olanzapine, perphenazine, placebo, quetiapine, remoxipride, risperidone, sertindole, and ziprasidone. In the simple pairwise meta-analysis, haloperidol performed poorer than olanzapine (MD -0.27; 95% CrI: -0.53 to -0.01) and sertindole (MD -0.25; 95% CrI: -1.03 to -0.25), but haloperidol performed better than remoxipride (MD 1.25; 95% CrI:



0.45 to 2.05). In the network meta-analysis, remoxipride performed poorer than all other antipsychotics (MD and 95% CrI are described in Figure 2); haloperidol performed poorer than olanzapine (MD -0.19, 95% CrI: -0.37 to -0.03) and sertindole (MD -0.63, 95% CrI: -1.13 to -0.15); risperidone performed poorer than sertindole (MD -0.53, 95% CrI: -1.06 to -0.01). Sertindole and amisulpride were the best ranked treatments, whereas remoxipride and haloperidol were the worst (Table 3).

Attention: the meta-analysis included 27 clinical trials (34 scientific publications) and a total sample of 2,844 patients, with a mean age of 36.12 years (SD 9.07 years) and 73.13% males. The network included eleven drugs: amisulpride, clozapine, fluphenazine, haloperidol, lurasidone, olanzapine, perphenazine, placebo, quetiapine, risperidone, and ziprasidone. In the simple pairwise meta-analysis, quetiapine performed better than olanzapine (MD 0.47, 95% CrI: 0.09 to 0.85). In the network meta-analysis, quetiapine performed better than haloperidol (MD 0.39; 95% CrI: 0.11 to 0.7 ) and olanzapine performed poorer than quetiapine (MD 0.47, 95% CrI: 0.09 to 0.85). Amisulpride and lurasidone were the best ranked treatments, whereas haloperidol and placebo were the worst (Table 3).

Motor performance: the meta-analysis included 16 clinical trials (23 scientific publications) and a total sample of 1,321 patients, with a mean age of 37.04 years (SD 8.57 years) and 77.24% males. The network included eight drugs: chlorpromazine, clozapine, fluphenazine, haloperidol, olanzapine, placebo, quetiapine, and risperidone. In the simple pairwise meta-analysis, olanzapine performed better than haloperidol (MD 0.24, 95% CrI: 0.04 to 0.33). In the network meta-analysis, olanzapine performed better than haloperidol (MD 0.25, 95% CrI: 0.1 to 0.39), risperidone (MD 0.21, 95% CrI: 0.03 to 0.39), and placebo (MD 0.47, 95% CrI: 0.07 to 0.85). Olanzapine and clozapine were the best ranked treatments, whereas chlorpromazine, placebo, and haloperidol were the worst (Table 3).

Visuoconstruction: the meta-analysis included 7 clinical trials (8 scientific publications) and a total sample of 366 patients, with a mean age of 36.03 years (SD 9.64 years) and 77.41% males. The network included six antipsychotics: clozapine, fluphenazine, haloperidol, olanzapine, quetiapine, and risperidone. In the simple pairwise meta-analysis, olanzapine performed better than haloperidol (MD 0.44, 95% CrI: 0.04 to 0.84). In the network meta-analysis, olanzapine performed better than clozapine (MD 0.36, 95% CrI: 0.03 to 0.68), haloperidol (MD 0.45, 95% CrI: 0.19 to 0.72), and risperidone (MD 0.42, 95% CrI: 0.11 to 0.74). Olanzapine and fluphenazine

were the best ranked treatments, whereas quetiapine and haloperidol were the worst (Table 3).

Memory and verbal learning: the meta-analysis included 27 clinical trials (38 scientific publications) and a total sample of 2,766 patients, with a mean age of 37.34 years (SD 9.64 years) and 73.78% males. The network included eleven drugs: amisulpride, clozapine, fluphenazine, haloperidol, lurasidone, olanzapine, perphenazine, placebo, quetiapine, risperidone, and ziprasidone. In the simple pairwise meta-analysis, clozapine performed poorer than olanzapine (MD -0.49; 95% CrI: -0.97 to -0.01) and risperidone (MD -0.75; 95% CrI: -1.31 to -0.18). In the network meta-analysis, clozapine performed poorer than amisulpride (MD -0.86, 95% CrI: -1.56 to -0.23), olanzapine (MD -0.35, 95% CrI: -0.74 to -0.01), perphenazine (MD -0.52, 95% CrI: -1.05 to -0.02), quetiapine (MD -0.44, 95% CrI: -0.9 to -0.06), risperidone (MD -0.39, 95% CrI -0.77 to -0.04), and ziprasidone (MD -0.35, 95% CrI: -0.7 to -0.05); haloperidol performed poorer than quetiapine (MD -0.29, 95% CrI: -0.59 to -0.04), risperidone (MD -0.24, 95% CrI: -0.43 to 0.06), and amisulpride (MD -0.71, 95% CrI: -1.3 to -0.12). Additionally, amisulpride performed better than placebo (MD 0.72, 95% CrI: 0.01 to 1.48). Amisulpride and perphenazine were the best ranked treatments, whereas clozapine and haloperidol were the worst (Table 3).

Visual learning: the meta-analysis included 10 clinical trials (12 scientific publications) and a total sample of 937 patients, with a mean age of 31.04 years (SD 8.50 years) and 75.32% males. The network included six antipsychotics: clozapine, haloperidol, olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone. There were no statistically significant comparisons either in the simple pairwise meta-analysis or in the network meta-analysis. Therefore, our team judged inappropriate to consider these ranking results.

Working memory: the meta-analysis included 17 clinical trials (25 scientific publications) and a total sample of 2,044 patients, with a mean age of 37.69 years (SD 9.16 years) and 74.53% males. The network included ten drugs: amisulpride, clozapine, haloperidol, lurasidone, olanzapine, perphenazine, placebo, quetiapine, risperidone, and ziprasidone. In the simple pairwise meta-analysis, there were no statistically significant comparisons. In the network meta-analysis, perphenazine performed better than haloperidol (MD 0.37, 95% CrI: 0.06 to 0.67), olanzapine (MD 0.29, 95% CrI: 0.03 to 0.54), and placebo (MD 0.42, 95% CrI: 0.01 to 0.82); ziprasidone performed better than haloperidol (MD 0.45, 95% CrI: 0.11 to 0.78), olanzapine (MD

0.37, 95% CrI: 0.08 to 0.66), quetiapine (MD 0.35, 95% CrI: 0.04 to 0.66), risperidone (MD 0.31, 95% CrI: 0.01 to 0.61), and placebo (MD 0.50, 95% CrI: 0.07 to 0.94). Ziprasidone and lurasidone were the best ranked treatments, whereas placebo and haloperidol were the worst (Table 3).

Executive functions: the meta-analysis included 36 clinical trials (48 scientific publications) and a total sample of 3,261 patients, with a mean age of 36.01 years (SD 8.97 years) and 72.09% males. The network included thirteen drugs: amisulpride, clozapine, fluphenazine, haloperidol, lurasidone, olanzapine, perphenazine, placebo, quetiapine, remoxipride, risperidone, sertindole and ziprasidone. In the simple pairwise meta-analysis, risperidone performed better than haloperidol (MD 0.31, 95% CrI: 0.04 to 0.59), and haloperidol performed better than remoxipride (MD 1.05; 95% CrI: 0.27 to 1.83). In the network meta-analysis, remoxipride performed poorer than all tested antipsychotics, except fluphenazine (MD and 95% CrI are described in Figure 2); haloperidol performed poorer than olanzapine (MD -0.21, 95% CrI: -0.34 to -0.08), perphenazine (MD -0.48, 95% CrI: -0.73 to -0.23), and risperidone (MD -0.20 95% CrI: -0.31 to -0.09); perphenazine performed better than clozapine (MD 0.4, 95% CrI: 0.12 to 0.67), olanzapine (MD 0.26, 95% CrI: 0.03 to 0.5), quetiapine (MD 0.32, 95% CrI: 0.08 to 0.59), risperidone (MD 0.28, 95% CrI: 0.03 to 0.51), and ziprasidone (MD 0.28, 95% CrI: 0.02 to 0.55). Perphenazine and sertindole were the best ranked treatments, whereas remoxipride and haloperidol were the worst (Table 3).

Social cognition: the meta-analysis included 6 clinical trials (13 scientific publications) and a total sample of 1,385 patients, with a mean age of 35.49 years (SD 9.19 years) and 74.03% males. The network included seven drugs: clozapine, haloperidol, olanzapine, perphenazine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone. There were no statistically significant comparisons either in the simple pairwise meta-analysis or in the network meta-analysis. Therefore, we considered inappropriate to rank its results.

Cognitive composite score: the meta-analysis included 22 clinical trials (26 scientific publications) and a total sample of 2,360 patients, with a mean age of 36.43 years (SD 11.67 years) and 72.88% males. The network included ten drugs: amisulpride, clozapine, haloperidol, lurasidone, olanzapine, perphenazine, placebo, quetiapine, risperidone, and ziprasidone. In the simple pairwise meta-analysis, olanzapine performed better than clozapine (MD 0.41; 95% CrI: 0.08 to 0.74); lurasidone performed better than quetiapine (MD 0.96; 95% CrI: 0.25 to 1.67); and

ziprasidone performed better than clozapine (MD 0.14; 95% CrI: 0.04 to 0.24). In the network meta-analysis, haloperidol and clozapine performed poorer than lurasidone (MD -0.51, 95% CrI: -1.04 to -0.10 and MD -0.49, 95% CrI: -1.02 to -0.08, respectively), olanzapine (MD -0.21, 95% CrI: -0.40 to -0.05 and MD -0.41, 95% CrI: -0.74 to -0.08, respectively), perphenazine (MD -0.44, 95% CrI -0.83 to -0.06 and MD -0.42, 95% CrI -0.84 to -0.01, respectively), and ziprasidone (MD -0.27, 95% CrI: -0.56 to -0.04 and MD -0.25, 95% CrI -0.54 to -0.02, respectively); quetiapine performed poorer than lurasidone (MD -0.96, 95% CrI -1.67 to -0.25). Lurasidone and amisulpride were the best ranking treatments, whereas the haloperidol and clozapine were the worst (Table 3).

#### 4. Discussion

Our study presents the largest and most comprehensive network meta-analyses about the comparative effects of antipsychotics on the cognitive performance of individuals with schizophrenia. Moreover, our meta-analyses are the only ones to exclusively assess double-blind RCTs, which are the designs with the highest level of evidence. We demonstrated favorable results for amisulpride, quetiapine, lurasidone, olanzapine, perphenazine, risperidone, sertindole, and ziprasidone, while indicated inferior effects for haloperidol, clozapine, and remoxipride. These antipsychotics' findings will be discussed in more detail below.

**Olanzapine** was the antipsychotic with better results in the largest number of cognitive domains, including the composite score. These findings could be explained by the higher affinity of olanzapine for the serotonergic receptors 5-HT<sub>6</sub> and 5-HT<sub>2c</sub>, and the lower affinity for the  $\alpha_1$ -adrenergic and muscarinic M<sub>1</sub> receptor when compared to clozapine (verbal learning and visuoconstruction), risperidone (motor performance), and FGAs (executive function and verbal (28). In previous meta-analyses, Woodward et al. (2005), comparing olanzapine with FGAs, and Désaméricq et al. (2014), comparing olanzapine with other atypical antipsychotics, had already demonstrated better performance on global cognition, executive function, and processing speed (14,15).

**Quetiapine** had positive effects on attention, which is supported by other reviews (14,15). Regarding working memory, our study and Nielsen et al. (2015) identified poorer performance of quetiapine when compared to perphenazine and

ziprasidone, respectively (16). For other cognitive domains, our data differs from the literature. While we found that quetiapine performed poorer than perphenazine on executive function, other authors showed better performance when compared to FGAs (15) and to amisulpride (14). Unlike our favorable results on memory and verbal learning, Thornton et al. (2006) did not report superiority of quetiapine on long-term memory when compared to FGAs (17). On the composite score, quetiapine performed poorer than lurasidone, which has not been confirmed by previous studies.

**Risperidone** had positive effects on memory and verbal learning and executive function. These results could be associated with lower affinity of risperidone for muscarinic and histaminergic receptors when compared to clozapine and FGAs (28). Thornton et al. (2006) found similar results to verbal memory, but no data was found to executive function (17). On working memory, our findings differ from Woodward et al. (2005), who reported better performance to risperidone when compared to FGAs (15). We also reported unfavorable results on processing speed and visuoconstruction, which has not been confirmed by earlier studies.

Contrary to our expectations, **perphenazine** had better results than some atypical antipsychotics on composite score, executive function, working memory, and memory and verbal learning. This finding is not supported by part of the literature that demonstrated better cognitive performance of second-generation drugs in patients with schizophrenia (15,38,39). However, other studies have been questioning this by identifying cognitive gains associated with FGAs (40) and potential bias in trials that corroborate the superiority of SGAs (41). The abovementioned CATIE study found an improvement on cognitive outcomes with perphenazine and did not report a poorer performance of this drug when compared to atypical agents (olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone) (13). Though strongly dependent on the CATIE outcomes, our results reiterate that the superiority of atypical antipsychotics over FGAs, specially perphenazine, requires further studies.

**Ziprasidone** had positive effects on composite score, working memory, and memory and verbal learning. It is possible that these results are justified by the higher affinity of ziprasidone for 5-HT<sub>6</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors (when compared to quetiapine and risperidone), and lower affinity to M<sub>1</sub> and  $\alpha$ -1 receptors (when compared to clozapine, quetiapine and risperidone) (28). On working memory, our findings are consistent with Nielsen et al. (2015), who reported favorable results to ziprasidone when compared to clozapine, olanzapine, quetiapine, and FGAs (16). We did not find

other reviews that support the effects of ziprasidone on composite score and verbal memory.

**Amisulpride, lurasidone and sertindole** had positive effects and occupied the first- ranking positions on several cognitive domains. Hypothetically, the better performance of lurasidone when compared to quetiapine and haloperidol (composite score), and remoxipride (executive function and processing speed) could be associated with a lower affinity for  $\alpha_1$ -adrenergic,  $M_1$ , and  $H_1$  receptors. The same association could also explain the superiority of amisulpride to haloperidol (verbal learning) and remoxipride (executive function). The better performance of sertindole to risperidone (processing speed) and remoxipride (executive function) could be associated with a higher affinity for 5-HT<sub>6</sub> and 5-HT<sub>2c</sub> receptors (28). Nevertheless, we highlight that most of these results were based on single direct comparisons. The results of chlorpromazine, fluphenazine, and remoxipride were also associated with single clinical trials, but with small sample sizes (n=22, n=8, and n=19, respectively).

**Clozapine** had poor performance on composite score, executive function, memory and verbal learning, and visuoconstruction. Previous results are conflicting: even though some studies present an improvement on global cognition (15,42), attention (43), executive function (44,45), verbal memory (46), and visuospatial functions (47), others presented minimal effects (7,48) or even worsening on working memory (49), and verbal memory (50). Nielsen et al. (2015) also reported this heterogeneity, indicating a verbal fluency improvement and a worsening verbal working memory associated with clozapine (16). One possible explanation for the low performance of clozapine is due to its exclusive recommendation to refractory patients since clozapine is mainly indicated to individuals who have not responded to other antipsychotics. In our study, all clinical trials that evaluated clozapine restricted their samples to treatment-resistant patients, which may underestimate the medication's effect on cognitive improvement. In contrast, clozapine occupied second place in the motor performance ranking, although no comparison involving this drug was statistically significant. Woodward et al. (2005) also showed better performance to clozapine in motor performance when compared to FGAs (15). This finding is consistent with clozapine being recommended as the treatment for patients with tardive dyskinesia who still require antipsychotics.

**Haloperidol** had poor performance on all cognitive domains and occupied the last positions in all rankings. This is supported by findings from previous meta-

analyses. Désaméricq et al. (2014) showed that haloperidol had an inferior efficacy compared to other antipsychotics on composite score, attention, and processing speed (14). Nielsen et al. (2015) demonstrated poor performance to FGAs on composite score, executive function and working memory (most of the patients included in the FGAs group were using haloperidol) (16). Woodward et al. (2005) also associated the FGAs with an inferior efficacy compared to other drugs (15). Therefore, our meta-analysis reiterates that haloperidol presents less expressive results in the pharmacological management of cognition in schizophrenia.

Overall, our findings do not provide robust conclusions about the antipsychotic's biological profile on cognition; however, some results point to relevant interpretations. In the composite score, all drugs with the poorest performance have a higher affinity for  $\alpha_1$ -adrenergic, muscarinic  $M_1$  and histamine  $H_1$  receptors (quetiapine versus lurasidone, haloperidol versus other antipsychotics and clozapine versus olanzapine, ziprasidone and lurasidone). On processing speed, motor performance, visuoconstruction, and working memory, the better performance of olanzapine (vs. risperidone and haloperidol), sertindole (vs. risperidone and clozapine), and ziprasidone (vs. quetiapine and risperidone) could be associated with higher affinity for serotonergic receptors  $5-HT_6$  and  $5-HT_3$ , structures related to pre-cognitive effects (28,51). However, we emphasize that these associations are purely hypothetical, and our purpose is only to expand the discussion regarding the neurobiological mechanisms of cognition.

Further, the abovementioned discussions demonstrate that the literature partly supports our findings, while other results differ from earlier reviews. This divergence might be explained because previous meta-analyses included clinical trials with lower methodological quality, such as open or non-randomized trials. None of these studies applied instruments to assess the quality of the meta-analyses results, such as the GRADE. Further, our study included the largest number of clinical trials, mainly because we used data imputation techniques and analysis of graphical results.

Nevertheless, our findings should be interpreted considering our methodological choices and limitations. First, we included studies with a short follow-up, but with an interval equal or greater than three weeks between the previous drug suspension and the last neuropsychological assessment. The literature is not unanimous in relation to the minimum necessary follow-up for clinical trials that assess the cognitive effects of antipsychotics. While the MATRICS group (52) suggests longer follow-ups, Harvey and

Keefe (2001) indicate that studies with a four-week follow-up can demonstrate the cognitive effect of these drugs in schizophrenia (53). Recent publications have also shown that antipsychotics are already able to improve cognition in short trials lasting three to four weeks (54). However, we did not accept intervals shorter than three weeks because oral antipsychotics may exhibit persistent antidopaminergic effects during two weeks after their suspension (53).

Second, we selected studies with participants in different stages of the disease. In our networks, all studies included patients indistinctly, gathering participants in first psychotic episode, chronic patients, individuals in psychotic state, and stable patients. Therefore, our results did not consider the influence of the disease's chronicity on the cognitive effect of antipsychotics. This limitation occurs because clinical trials that assess the cognitive effect of antipsychotics include patients at different stages and do not differentiate the results of cognitive tests according to the psychosis stage or severity. In fact, these trials evaluate cognition only as a secondary outcome, presenting general results – and not detailed – for their entire sample. Few studies are designed to primarily assess cognition, which prevents us from performing a meta-analysis that considers the effect of antipsychotics at different psychosis stages.

Third, due to the elevated association between substance abuse and psychotic disorders in the clinical practice (56,57), we decided to exclude only the studies with a high overlap with substance-related disorders (trials in which more than 50% of their samples presented a substance-related disorder record in the last three months). In our sample, only one-third of the trials (39% of the sampling patients) did not include the substance-related disorders as an exclusion criterion. Therefore, although we cannot exclude the influence of this comorbidity in our analyses, we believe that our approach enabled the identification of findings with more external validity.

Fourth, in order to compare the effect of antipsychotics on different psychotic diagnoses (secondary analysis), we decided to include in the search strategy the terms bipolar disorder and psychotic depression. Psychosis can be considered as a broad phenotype, in which different diagnostic classifications (especially schizophrenia and bipolar disorder) share not only psychotic symptoms, but also genetic, socio-environmental, and cognitive similarities (58–60). However, we did not find well-designed double-blind RCTs that included bipolar disorder or psychotic depression. Only one article included subjects with bipolar disorder, but with relevant limitations. This trial finished precociously due to the difficulty in recruitment, (61). Therefore, we



decided to exclude the referred study. In these circumstances, we were unable to perform these comparative analyses.

Fifth, we suggest caution in the ranking interpretations: since part of the networks obtained non-significant results, our rankings lack a strong statistical power. Besides, most studies included in the networks are trials primarily designed to assess clinical efficacy which also reduces the robustness of our results. Nevertheless, by only analyzing double-blinded RCTs, our study used the most reliable data currently available in the scientific literature. Another disadvantage was that several articles used neuropsychological tests only in a subgroup of the total sample, without presenting the specific clinical effectiveness data from this subgroup. Hence, it was not possible to perform a sensitivity analysis that demonstrated if there was a direct effect of the drug on cognition or if this effect resulted only from the clinical improvement caused by the drug. We also cannot exclude the influence of anticholinergics in our results because most studies did not describe how these drugs were used. Moreover, whereas pharmaceutical companies sponsored approximately 85% of the selected studies, our results were possibly influenced by industry bias. The industry bias could influence the entire research process (62), underestimating the effect of drugs of low economical value. Further, when we analyze the epidemiological data from the included studies, we observe that our sample is constituted overwhelmingly by individuals from developed countries, with 90% of the samples coming from the North America-Europe. Thus, we could not infer that our results represent developing populations.

Finally, our network meta-analysis respected similarity, transitivity, and consistency assumptions. While dissimilarities were accepted in the included studies (e.g., samples with different follow-up periods and at different disease's stages), our screening was able to select trials with methodological (only double-blind randomized controlled trials) and clinical similarities (e.g., all the patients presented a well-established diagnosis, a clear indication of oral antipsychotic treatment, and none of them had another predominant mental pathology). As previously described, no inconsistencies were found in the networks.

In conclusion, this study presents the largest and most consistent network meta-analyses on the cognitive effects of antipsychotics in treating individuals with schizophrenia. Although we did not find an uniform effect of antipsychotics in all cognitive domains, our study was able to identify significant findings for several

antipsychotics, mainly the negative effects of haloperidol and the potentially positive effects of amisulpride, quetiapine, lurasidone, olanzapine, perphenazine, risperidone, and ziprasidone. We hope that these findings will help clinicians make decisions regarding the choice of antipsychotic, considering each drug's effect on cognition, especially in already compromised patients. Nonetheless, our study indicates the need for better designed clinical trials focused on cognition as a primary clinical outcome in psychotic and other disorders where antipsychotics are widely used because they could potentially impact a core feature of the disease with consequences to everyday functionality.

### **Declaration of Competing Interest**

Maurício Kunz reports personal fees from Daiichi Sankyo and Janssen-Cilag. Leticia Sanguinetti Czepielewski reports personal fees from Daiichi Sankyo. The other authors declare no conflict of interest.

### **Acknowledgments**

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

### **Appendix A. Supplementary data**

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.03.028>.

### **References**

1. Harvey PD, Parrella M, White L, Mohs RC, Davidson M, Davis KL. Convergence of cognitive and adpatative decline in late-life schizophrenia. *Schizophr Res.* 1999;35:77–84.

2. Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychol Rev*. 2018;28(4):509–33.
3. Bowie CR, Harvey PD. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2006;2(4):531–6. Available from: <https://doi.org/10.2147/ndt.2006.2.4.531>
4. Knowles EEM, David AS, Reichenberg A. Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *Am J Psychiatry*. 2010;167(July):828–35.
5. Walther S, Strik W. Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2012;66(2):77–92.
6. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12(3):426–45.
7. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(6):1018–28.
8. Harvey PD, Green MF, McGurk SR, Meltzer HY. Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: A large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;169(3–4):404–11.
9. Harvey PD, Patterson TL, Potter LS, Zhong K, Brecher M. Improvement in social competence with short-term atypical antipsychotic treatment: A randomized, double-blind comparison of quetiapine versus risperidone for social competence, social cognition, and neuropsychological functioning. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1918–25.
10. Harvey PD, Siu CO, Hsu J, Cucchiaro J, Maruff P, Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: A short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Nov;23(11):1373–82.

11. Keefe RSE, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, et al. Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry*. 2006 Jan;59(2):97–105.
12. Keefe RSE, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, et al. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: A randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry*. 2004 Jun;161(6):985–95.
13. Keefe RSE, Sweeney JA, Gu H, Hamer RM, Perkins DO, McEvoy JP, et al. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*. 2007;164(7):1061–71.
14. Désaméricq G, Schurhoff F, Meary A, Szöke A, Macquin-Mavier I, Bachoud-Lévi AC, et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: A network meta-analysis. Vol. 70, *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014. p. 127–34.
15. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2005 Sep;8(3):457–72. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L41002500>
16. Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Telléus G, Jensen SOW, Østergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia - a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131:185–96.
17. Thornton AE, Van Snellenberg JX, Sepehry AA, Honer WG. The impact of atypical antipsychotic medications on long-term memory dysfunction in schizophrenia spectrum disorder: a quantitative review. *J Psychopharmacol*. 2006;20(3):335–46.

18. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. [Internet]. 2011. Available from: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org)
19. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: Checklist and explanations. *Ann Intern Med*. 2015;162(11):777–84.
20. Green MJ, Girshkin L, Kremerskothen K, Watkeys O, Quidé Y. A Systematic Review of Studies Reporting Data-Driven Cognitive Subtypes across the Psychosis Spectrum. *Neuropsychol Rev*. 2019;
21. Hill SK, Reilly JL, Keefe RSE, Gold JM, Bishop J, Gershon ES, et al. Neuropsychological Impairments in Schizophrenia and Psychotic Bipolar Disorder: Findings from the Bipolar- Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) Study. *Am J Psychiatry*. 2013;170(11):1275–84.
22. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological assessment*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2012.
23. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
24. Keefe RSE, Mohs RC, Bilder RM, Harvey PD, Green MF, Meltzer HY, et al. Neurocognitive assessment in the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) project schizophrenia trial: development, methodology, and rationale. *Schizophr Bull*. 2003;29(1):45–55.
25. Keefe RSE, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res*. 2004;68(2–3):283–97.
26. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, et al. The MATRICS consensus cognitive battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*. 2008;165(2):203–13.

27. Pietrzak RH, Olver J, Norman T, Piskulic D, Maruff P, Snyder PJ. A comparison of the CogState Schizophrenia Battery and the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Battery in assessing cognitive impairment in chronic schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2009;31(7):848–59.
28. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
29. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med J*. 2011;343:5928.
30. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. A Generalized Linear Modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. 2013. Available from: <http://nicedsu.org.uk>
31. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004;23:3105–24.
32. Spiegel DR, Best N, Carlin B, Van Der Linde A. Bayesian measures of model complexity and fit. *J R Stat Soc* [Internet]. 2002;54(4):583–639. Available from: <papers2://publication/uuid/D36F390C-E803-4A64-A6B2-EF72A6EB7B5F%0Ahttp://arxiv.org/abs/1812.05334>
33. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med*. 2010;29(7–8):932–44.
34. Donegan S, Welton NJ, Tudur Smith C, D'Alessandro U, Dias S. Network meta-analysis including treatment by covariate interactions: Consistency can vary across covariate values. *Res Synth Methods*. 2017;8(4):485–95.
35. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R, Heels-Andsell D, Alhazzani W, Thabane L, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev*. 2017;6(79):1–5.

36. Biondi-Zoccai GB. Network meta-analysis: evidence synthesis with mixed treatment comparison. Biondi-Zoccai G, editor. New York: Nova Science Publishers; 2014. 406pp p.
37. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *Br Med J*. 2014;349:5630.
38. Green MF. Recent studies on the neurocognitive effects of second-generation antipsychotic medications. *Curr Opin Psychiatry*. 2002;15(1):25–9.
39. Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 1999;25(2):201–22.
40. Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*. 2004 May;55(10):1013–22.
41. Green MF, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn*. 2014;1(1):1–21.
42. Harvey PD, Sacchetti E, Galluzzo A, Romeo F, Gorini B, Bilder RM, et al. A randomized double-blind comparison of ziprasidone vs. clozapine for cognition in patients with schizophrenia selected for resistance or intolerance to previous treatment. *Schizophr Res*. 2008 Oct;105(1–3):138–43.
43. Spagna A, Dong Y, Mackie MA, Li M, Harvey PD, Tian Y, et al. Clozapine improves the orienting of attention in schizophrenia. *Schizophr Res [Internet]*. 2015;168(1–2):285–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.009>
44. Bender S, Dittmann-Balcar A, Schall U, Wolstein J, Klimke A, Riedel M, et al. Influence of atypical neuroleptics on executive functioning in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind comparison of olanzapine vs. clozapine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9(2):135–45.

45. Lee MA, Thompson PA, Meltzer HY. Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(Suppl B):82–7.
46. McGurk SR. The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(Suppl 12):24–9.
47. Buchanan RW, Holstein C, Breier A. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol Psychiatry*. 1994;36(11):717–25.
48. Bellack AS, Schooler NR, Marder SR, Kane JM, Brown CH, Yang Y. Do clozapine and risperidone affect social competence and problem solving? *Am J Psychiatry*. 2004;161(2):364–7.
49. McGurk SR, Carter C, Goldman R, Green MF, Marder SR, Xie H, et al. The Effects of Clozapine and Risperidone on Spatial Working Memory in Schizophrenia. *Am J Psychiatr*. 2005;162:1013–6.
50. Krakowski MI, Czobor P, Nolan KA. Atypical antipsychotics, neurocognitive deficits, and aggression in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(5):485–93.
51. Bymaster FP, Falcone JF, Bauzon D, Kennedy JS, Schenck K, DeLapp NW, et al. Potent antagonism of 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>6</sub> receptors by olanzapine. *Eur J Pharmacol*. 2001;430(2–3):341–9.
52. Buchanan RW, Davis M, Goff D, Green MF, Keefe RSE, Leon AC, et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. In: *Schizophrenia Bulletin*. 2005. p. 5–19.
53. Harvey PD, Keefe RS. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2001 Feb;158(2):176–84.
54. Harvey PD, Ogasa M, Cucchiaro J, Loebel A, Keefe RSE. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone. *Schizophr Res*. 2011 Apr;127(1–3):188–94.



55. Volkow ND. Substance use disorders in schizophrenia - clinical implications of comorbidity. *Schizophr Bull.* 2009;35(3):469–72.
56. Winklbaur B, Ebner N, Sachs G, Thau K, Fischer G. Substance abuse in patients with schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(1):37–43.
57. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic influences for schizophrenia and bipolar disorder: a population-based study of 2 million nuclear families. *Lancet.* 2009;373(9659):234–9.
58. Owen MJ, Craddock N, Jablensky A. The genetic deconstruction of psychosis. *Schizophr Bull.* 2007;33(4):905–11.
59. Reininghaus U, Böhnke JR, Chavez-Baldini UY, Gibbons R, Ivleva E, Clementz BA, et al. Transdiagnostic dimensions of psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *World Psychiatry.* 2019;18(1):67–76.
60. Rakofsky JJ, Dunlop BW, Beyer JL, Oliver AM, Mansson EE, Sancheti MT, et al. Cognitive effects of quetiapine XR in patients with euthymic bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(3):383–5.
61. Fabbri A, Lai A, Grundy Q, Bero LA. The influence of industry sponsorship on the research agenda: a scoping review. *Am J Public Health.* 2018;108(11):9–16.

**Table 1.**  
*Simplified extraction table*

Study	Follow-up	Drugs		Total	
ABDOLAHIAN, 2008	24w	Haloperidol (n = 30)	Risperidone (n = 35)	65	
BELLACK, 2004	24w	Risperidone (n = 32)	Clozapine (n = 33)	65	
BENDER, 2006	26w	Olanzapine (n = 30)	Clozapine (n = 24)	54	
BILDER, 2002	14w	Clozapine (n = 24)	Haloperidol (n = 25)	101	
		Olanzapine (n = 26)	Risperidone (n = 26)		
BOULAY, 2007	8w	Olanzapine (n = 14)	Haloperidol (n = 11)	25	
BUCHANAN, 1994	10w	Clozapine (n = 19)	Haloperidol (n = 19)	38	
CLASSEN, 1989	4w	Remoxipride (n = 19)	Haloperidol (n = 10)	29	
GALLHOFER, 2007	12w	Sertindole (n = 17)	Haloperidol (n = 17)	34	
GEFFEN, 2012	6w	Risperidone (n = 91)	Placebo (n = 93)	184	
GREEN, 1997	8w	Risperidone (n = 30)	Haloperidol (n = 29)	59	
GREEN, 2002b	2y	Haloperidol (n = 30)	Risperidone (n = 32)	62	
GROOTENS, 2010	8w	Ziprasidone (n = 27)	Olanzapine (n = 29)	56	
HARVEY, 2003	8w	Risperidone (n = 188)	Olanzapine (n = 189)	377	
HARVEY, 2004	6w	Ziprasidone (n = 136)	Olanzapine (n = 133)	269	
HARVEY, 2005	12w	Risperidone (n = 169)	Haloperidol (n = 169)	338	
HARVEY, 2006a	24w	Ziprasidone (n = 39)	Olanzapine (n = 33)	72	
HARVEY, 2006b	8w	Risperidone (n = 154)	Quetiapine (n = 135)	289	
HARVEY, 2008	18w	Ziprasidone (n = 61)	Clozapine (n = 69)	130	
HARVEY, 2011	3w	Lurasidone (n = 150)	Ziprasidone (n = 151)	301	
HARVEY, 2013	24w	Lurasidone (n = 151)	Quetiapine (n = 85)	236	
HEILIZER, 1959	8w	Chlorpromazine (n = 22)	Placebo (n = 22)	44	
KEE, 1998	8w	Risperidone (n = 9)	Haloperidol (n = 9)	18	
KEEFE, 2004	12w	Olanzapine (n = 89)	Haloperidol (n = 78)	167	
KEEFE, 2006a	52w	Olanzapine (n = 159)	Risperidone (n = 158)	Haloperidol (n = 97)	414
KEEFE, 2006b	104w	Olanzapine (n = 18)	Haloperidol (n = 8)	26	
KEEFE, 2007a	52w	Olanzapine (n = 133)	Quetiapine (n = 134)	Risperidone (n = 133)	400
KEEFE, 2007b	18m	Olanzapine (n = 90)	Quetiapine (n = 54)	Risperidone (n = 67)	294
		Perphenazine (n = 52)	Ziprasidone (n = 31)		
KERN, 1998	8w	Haloperidol (n = 29)	Risperidone (n = 27)	56	
KERN, 1999	8w	Haloperidol (n = 32)	Risperidone (n = 32)	64	
KRAKOWSKI, 2008	12w	Clozapine (n = 33)	Olanzapine (n = 34)	Haloperidol (n = 33)	100
LEE, 2007	8w	Haloperidol (n = 10)	Risperidone (n = 10)	20	
LINDENMAYER, 2007	12w	Haloperidol (n = 19)	Olanzapine (n = 16)	35	
LIU, 2000	12w	Risperidone (n = 19)	Haloperidol (n = 19)	38	
LJUBIN, 2000	22w	Olanzapine (n = 10)	Fluphenazine (n = 8)	18	
MCGURK, 1997	4w	Risperidone (n = 28)	Haloperidol (n = 28)	56	
MCGURK, 2004	4w	Risperidone (n = 26)	Haloperidol (n = 27)	53	

**Legends:**

*m* = months, *y* = years, *w* = weeks, *n* = number of individuals included in the study arm, *total* = total number of individuals included in the analysis.

In this table, the studies were mentioned as cited in the references section.

**Table 2.***Demographic and clinical data of the complete sample (42 clinical trials, n =5866)*

Age (years)	37.59 (11.80)
Sex	Male: 74.33%
	Female 25.57%
Diagnosis	Schizophrenia: 80.91%
	Schizoaffective disorder: 12.59%
	Schizophreniform disorder 6.49%
Education (years)	12.51 (4.81)
Duration of illness (years)	12.33 (10.64)
Age at onset of illness (years)	23.94 (7.88)
PANSS total (baseline) <sup>a</sup>	81.42 (18.48)

The results are described in mean and standard deviation.

The percentages described in this table were estimated considering only the studies that presented the data under analysis. Studies without available data were excluded from the calculation of the percentages.

<sup>a</sup> Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): these results were estimated by the PANSS applied at the onset of the included studies.

**Table 3.**

*First and last positions on the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) for each domain.*

	<i>Composite score</i>	<i>Attention</i>	<i>Executive Function</i>	<i>Processing Speed</i>
<b>1°</b>	Lurasidone (0.85)	Amisulpride (0.82)	Perphenazine (0.91)	Sertindole (0.89)
<b>2°</b>	Amisulpride (0.81)	Lurasidone (0.69)	Sertindole (0.81)	Amisulpride (0.74)
<b>Second to last</b>	Clozapine (0.16)	Placebo (0.24)	Haloperidol (0.19)	Haloperidol (0.22)
<b>Last</b>	Haloperidol (0.11)	Haloperidol (0.12)	Remoxipride (0.02)	Remoxipride (0.00)
	<i>Working memory</i>	<i>Motor performance</i>	<i>Verbal memory</i>	<i>Visuoconstruction</i>
<b>1°</b>	Ziprasidone (0.86)	Olanzapine (0.82)	Amisulpride (0.92)	Olanzapine (0.84)
<b>2°</b>	Lurasidone (0.79)	Clozapine (0.76)	Perphenazine (0.71)	Fluphenazine (0.82)
<b>Second to last</b>	Haloperidol (0.21)	Placebo (0.19)	Haloperidol (0.19)	Quetiapine (0.28)
<b>Last</b>	Placebo (0.17)	Chlorpromazine (0.11)	Clozapine (0.09)	Haloperidol (0.27)

This table ranks drugs for their probability of being the best. The values in parentheses represent the probability that the drug will occupy the first position in the ranking.

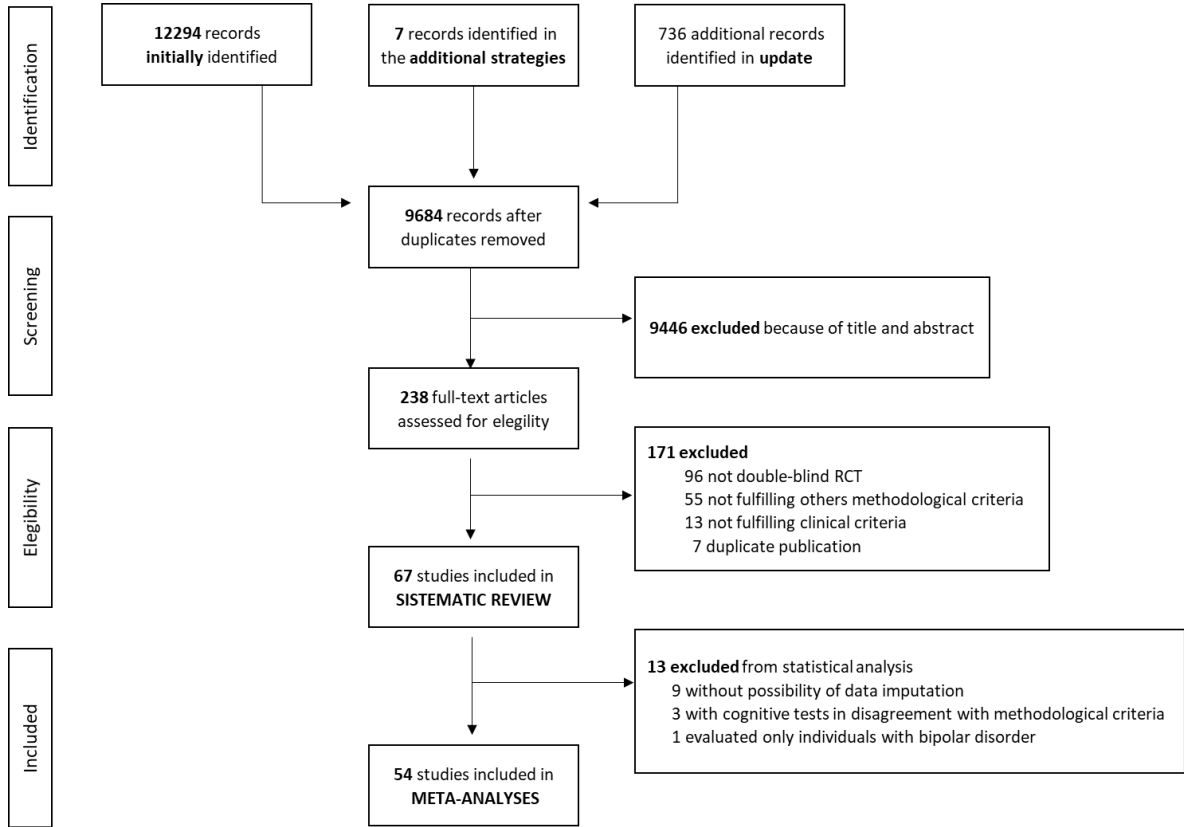
The social cognition and visual learning rankings were disregarded due to the absence of statistically significant evidence in these networks.

**Table 4.***Summary of the overall findings of each antipsychotic*

<b>Amisulpride</b>	Better performance on memory and verbal learning, executive function, and processing speed. Occupied the first-ranking positions on the composite score, attention, memory and verbal learning, and processing speed.
<b>Clozapine</b>	Poorer performance on composite score, executive function, memory and verbal learning, and visuoconstruction. Occupied the lowest positions on composite score and memory and verbal learning.
<b>Haloperidol</b>	Poor performance in all cognitive domains, occupying the last positions in all rankings.
<b>Lurasidone</b>	Better performance on composite score, executive function, and processing speed. Occupied the first-ranking positions on the cognitive composite score, attention, and working memory.
<b>Olanzapine</b>	Better performance on composite score and seven out of nine domains, occupying the first-ranking scores on motor performance and visuoconstruction. Olanzapine was the antipsychotic with better results in the largest number of cognitive domains.
<b>Perphenazine</b>	Better performance on composite score, executive function, working memory, and memory and verbal learning. On executive function, showed superiority to six antipsychotics and occupied the first-ranking position.
<b>Quetiapine</b>	Better performance on attention, executive function, memory and verbal learning and processing speed.
<b>Remoxipride</b>	Poorer performance on executive function and processing speed, occupying the last-ranking positions in these domains.
<b>Risperidone</b>	Better performance on executive function, processing speed, and memory and verbal learning.
<b>Sertindole</b>	Better performance on processing speed and executive function, occupying the first-ranking positions in these domains.
<b>Ziprasidone</b>	Better performance on composite score, executive function and processing speed, working memory, and memory and verbal learning. On working memory, occupied the first-ranking position.

This table summarizes the main findings of simple pairwise meta-analyses, network meta-analyses and SUCRA. For detailed results, see Table 3, Figure 2, and Supplementary Materials 11 and 12. The ranking mentioned in this table refers to the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA).

**Figures**



**Figure 1. Study selection process**



**Figure 2** (legends):

Data are *mean* and interval credibility. The black diagonal rows report the drugs in alphabetical order. The tables show the results of two networks: one on the left and one on the right of the black diagonal row. Each network is named according to the column heading. On the left of the diagonal row, means with positive results favor the treatment of the respective column (first drug in alphabetical order). On the right of the diagonal row, means with positive results favors the treatment of the respective column (first drug in alphabetical order).

Statistically significant results are highlighted in black or blue. The results in black are the final network estimates; blue results are estimates from the direct evidence (pairwise meta-analysis). In our meta-analysis, only the findings of the network were considered as final results, except in a specific situation: in the direct comparison with a precise result (statistically significant CI) and with a higher quality of evidence than the network, with the network with an imprecise result (not statistically significant), the result of the direct comparison was considered as the final result. This decision was based on the GRADE analysis.

amisul = amisulpride, chlorpro = chlorpromazine, =cloza = clozapine, haldol = haloperidol, fluphe = fluphenazine, lura = lurasidone, olanza = olanzapine, perphe = perphenazine, queti = quetiapine, remoxi = remoxipride, risperi = risperidone, sertindol = sertindole, zipra = ziprasidone.



## 5.2. ARTIGO 2

Atypical Antipsychotics versus Haloperidol on the Cognitive Performance of Individuals with Schizophrenia: An Approach by Pairwise Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Submetido na revista **Schizophrenia Research**

Fator de impacto (2020): 4.939

September 20<sup>th</sup>, 2021

**Schizophrenia Research** Editorial Office

Dear Editor:

We submit the manuscript entitled “*Atypical Antipsychotics versus Haloperidol on the Cognitive Performance of Individuals with Schizophrenia: An Approach by Pairwise Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*”, which we would appreciate being considered for publication as an Original Article in *Schizophrenia Research*. The manuscript contains original analysis that has not been published nor is currently under consideration for publication elsewhere and has not been made available on a website. All authors have contributed to reviewed and approved the manuscript’s current form.

We conducted ten pairwise meta-analyses to compare the effect of atypical agents versus haloperidol, the prototype of typicals, on the cognitive performance of individuals with schizophrenia. Twenty-eight trials were included in the analysis, enrolling 1,932 patients. We demonstrated favorable results for atypicals on cognitive composite score, and in five specific domains: processing speed, attention, motor performance, memory and verbal learning, and executive functions. These findings are extremely relevant in clinical practice because it corroborates the better profile of atypical agents on cognition, bringing a compelling perspective with possible repercussions to psychiatrists and neuropsychologists.

This is a study with a potential impact on the field of psychopharmacology of schizophrenia. We believe that these findings will assist professionals in making decisions regarding the choice of the treatment of psychosis. Thus, we think that this manuscript will be of broad interest to your readership and believe that it meets the high standards for publication in your journal.

Sincerely,

Daniel Prates Baldez, Tais Boeira Biazus, Francisco Diego Rabelo-da-Ponte, Guilherme Pedro Nogaro, Dayane Santos Martins, Leticia Sanguinetti Czepielewski, Maurício Kunz

Versão submetida do manuscrito:

**Title: *Atypical Antipsychotics versus Haloperidol on the Cognitive Performance of Individuals with Schizophrenia: An Approach by Pairwise Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials***

Daniel Prates Baldez<sup>a,b,\*</sup>, Tais Boeira Biazus<sup>a</sup>, Francisco Diego Rabelo-da-Ponte<sup>a,b</sup>, Guilherme Pedro Nogaro<sup>a</sup>, Dayane Santos Martins<sup>a,b</sup>, Letícia Sanguinetti Czepielewski<sup>a,c</sup>, Maurício Kunz<sup>a,b</sup>

### **Affiliations**

<sup>a</sup> Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Prédio Anexo, 90035-903 - Porto Alegre, Brazil

<sup>b</sup> Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2400, 90035-003 - Porto Alegre, Brazil

<sup>c</sup> Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil. Rua Ramiro Barcelos, 2600, 90035-003 - Porto Alegre, Brazil

### **\*Corresponding author**

Daniel Prates Baldez

Hospital de Clínicas de Porto Alegre/CPE, Laboratory of Molecular Psychiatry, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Prédio Anexo, 90035-003 - Porto Alegre, Brazil; tel: +55-51-33598845, fax: +55-51-33598846, e-mail: danielpratesbdz@gmail.com

## Abstract

One of the main challenges in schizophrenia is to establish pharmacological treatments that effectively reduce cognitive impairments. Despite previous literature, the superiority of atypical agents relative to typicals – especially haloperidol – on cognitive management is still controversial. Thus, we conducted a systematic review and nine pairwise meta-analyses of double-blinded randomized controlled trials to compare the effects of oral atypical agents versus haloperidol on the cognitive performance of individuals diagnosed with schizophrenia or related disorders. We used three databases (Medline, Web of Science, and Embase), and included all studies published up to November 30th, 2019. We used Cochrane Risk of Bias 1.0 to assess for studies' risk of bias. Twenty-eight trials were included, enrolling 1,932 individuals. Compared to haloperidol, atypicals performed better on cognitive composite (mean difference MD 0.14; 95% CI: 0.03 to 0.25), processing speed (MD 0.18; 95% CI: 0.06 to 0.29), attention (MD 0.14; 95% CI: 0.02 to 0.26), motor performance (MD 0.17; 95% CI: 0.03 to 0.31), memory and verbal learning (MD 0.22; 95% CI: 0.05 to 0.40), and executive function (MD 0.26; 95% CI: 0.11 to 0.41). In contrast, there were no significant differences between atypicals and haloperidol on working memory (MD 0.10; 95% CI: -0.08 to 0.27), visual learning (MD 0.08; 95% CI: -0.05 to 0.21), and visuoconstruction (MD 0.17; 95% CI: -0.04 to 0.38). Therefore, our study demonstrated that atypical agents have better pro-cognitive effects than haloperidol in schizophrenia, with favorable results in global cognition and most of the domains tested.

**Keywords:** cognition, schizophrenia, haloperidol, atypical antipsychotic, meta-analysis.

## 1. INTRODUCTION

Impairments in cognitive functions are considered a central feature and the main predictor of functionality in schizophrenia (1,2). Individuals with schizophrenia are likely to perform poorer in several cognitive domains, including global cognitive scores (3,4). The main challenge is establishing pharmacological treatments that effectively improve or reduce cognitive deficits in psychotic disorders. In the last decades, numerous studies have shown that atypical antipsychotics (Second-Generation Antipsychotics or SGA) enhance cognitive performance in patients with psychosis, but most of these reports have demonstrated moderate effect sizes (5–10). Previous meta-analyses demonstrated that SGAs produced modest-to-moderate improvements in cognitive improvement, with differential effects in certain domains (11–13).

Despite the favorable results of atypical antipsychotics on cognition, the inferiority of typical agents (First-Generation Antipsychotics or FGA) relative to atypicals is still controversial. A meta-analysis published by Mishara and Goldberg (2004) showed that the continued use of FGAs provided significant gains in multiple cognitive domains (14). Moreover, more extensive clinical trials have also questioned the cognitive superiority of SGAs. The European First Episode Schizophrenia Trial study (EUFEST) analyzed 498 patients with schizophreniform disorder or first-episode schizophrenia and identified a moderate cognitive improvement in the cognitive tests for both atypicals and typical agents, finding no difference in the magnitude of improvement between haloperidol and SGAs (15). The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE), a double-blind randomized controlled trial (RCT) with neuropsychological testing of 817 individuals with schizophrenia, showed a similar effect of perphenazine, a typical agent, compared to olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone (16). Therefore, it is unclear the inferiority or non-inferiority of FGAs in cognitive management on psychosis.

Thus, we aimed to compare the effect of atypical agents versus haloperidol, the prototype and the most commonly used FGAs, on the cognitive performance of individuals with schizophrenia. As far as we know, our study is the first to design pairwise meta-analyses to compare atypical agents and haloperidol on specific cognitive domains and a composite cognitive score. Our goal is to provide scientific evidence to help clinicians make decisions regarding the choice of antipsychotic.

## **2. METHODS**

This current research is a secondary analysis of a systematic review and network meta-analysis previously published by our team (17). To better understand the outcomes presented here, we decided to include below the main methodological aspects of the systematic review. Our study is registered with PROSPERO, number CRD42019142330.

### **2.1. Systematic Review**

#### **2.1.1. Search strategies**

We conducted the systematic review using three databases: Medline (PubMed), Web of Science, and Embase. We included all studies published up to November 30th, 2018, and an update was done on November 30th, 2019. The search included the following general terms: schizophrenia, psychosis, mood disorder, bipolar disorder, antipsychotic, cognition, memory, attention, working memory, executive function, neuropsychology, and randomized controlled trial. These terms were expanded by the synonym search, and the specific antipsychotic names were also included. We also analyzed all the bibliographic references of the selected studies and all systematic reviews previously published. We followed the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (18) and the PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analyses (19). We point out that the original search strategy included different psychotic diagnoses to enable comparative analyzes between schizophrenia and other disorders. However, in this paper, we only included studies related to schizophrenia, excluding studies with patients with bipolar disorder or psychotic depression. The PRISMA Checklist and the complete search strategies are available in Supplementary Materials 1 and 2.

#### **2.1. Inclusion Criteria**

We included only randomized double-blind controlled trials (RCTs). All studies analyzed individuals between the ages of 18 and 65 and diagnosed with schizophrenia or related disorders (schizoaffective disorder and schizophreniform disorder) according to the criteria DSM III, IV, or 5. We included trials with a follow-up greater than or equal to eight weeks that compared haloperidol with one or more atypical antipsychotics –

all administered orally. We included studies that measured cognitive performance using neuropsychological tests that considered at least one of the following criteria: (1) the test is completely described in the main compendium of neuropsychology (20,21) (2) the test is validated in the main cognitive assessment batteries in schizophrenia (22–25), and (3) the test presents a detailed description of its procedures in an article published in a high impact journal.

### **2.1.3. Exclusion Criteria**

We excluded unblinded trials, co-intervention or adjunct therapy studies, studies with cognitive assessments performed by questionnaires or psychometric scales, trials with participants with neuropsychiatric comorbidities (attention-deficit/hyperactivity disorder, intellectual developmental disorder, and dementia), trials that included individuals with substance-use disorder, and studies with injectable antipsychotics. Injectable drugs were excluded due to pharmacokinetic and pharmacodynamic differences between oral and injectable routes of administration (26). We also excluded studies that compared only atypical versus atypical drugs, only typical versus typical agents, and trials that compared a unique antipsychotic with placebo.

### **2.1.4. Studies' selection**

The screening phase (title and abstracts reading) and eligibility phase (full article reading) were executed independently by two authors (DPB and TBB), and the inconsistencies were analyzed by a third author (FDRP). Data extraction was also carried out by two independent researchers (DPB and GPN). The selections of the cognitive tests were conducted by three trained neuropsychologists (FDRP, DSM, and LSC). The cognitive tests were allocated on cognitive domains by two investigators (FDRP and DSM), also independently, according to the major neuropsychology compendiums (20,21), the main cognitive assessment batteries in schizophrenia (22–25), and the test definition present in its validation articles (Supplementary Material 3). A third investigator (LSC) analyzed the divergences. We completed the systematic review in November 2019.

## **2.2. Meta-analyses**

Pairwise meta-analyses were carried out to compare the effect of atypical and typical agents on cognition. Antipsychotics were classified into typicals or atypicals (26). We considered the following cognitive domains: attention, executive function, memory and verbal learning, motor performance, processing speed, social cognition, visual learning, visuoconstruction, and working memory. A cognitive composite score was estimated as described below. The selection of the cognitive domains was based on scientific literature (20–25).

We performed one meta-analysis for each cognitive domain through the results of cognitive tests (means and standard deviations) applied in the selected studies. We contacted the study's author in the absence of any published data, and we performed imputation data if the dispersion measures were not available (e.g., standard deviation). The imputation data considered the dispersion measures presented in the other included studies (Supplementary Material 4). Studies that evaluated the same sample were grouped as a "single study" to avoid duplication in the statistical analysis. Besides, when different neuropsychological tests referring to a single cognitive domain were applied to the same sample, we considered only the cognitive test with the largest sample size. More details are also presented in the Supplementary Material 4.

In meta-analyses with continuous outcomes, there are different ways of choosing which variable (measure) of a study (trial) will be used for the meta-analysis. We considered the difference (subtraction) between the mean obtained at the study's endpoint and the mean obtained at the study's baseline ( $\Delta$  or change from baseline) as the measure to be meta-analyzed. We estimated one  $\Delta$  for each cognitive test applied in each study's arm. The  $\Delta$  was converted into z-scores (standardized  $\Delta$ ) to allow the results of different tests (with different metrics and units of measure) could be later combined into a single result from a cognitive domain. The standard deviation of  $\Delta$  was estimated with a correlation index of 0.5 (27).

After measuring the standardized  $\Delta$ , we calculated the cognitive domain score through the weighted arithmetic average of the standardized  $\Delta$ s, weighted for the number of patients (n) submitted to each test. This weighting was used because we consider that respective tests equally evaluate the cognitive domain. The association between neuropsychological tests and cognitive domains is described in Supplementary Material 3.

We estimated a composite cognitive score for studies that have not previously calculated this measure. The composite score was estimated through the simple



arithmetic average of the domains included in the study, giving the same weight to all domains. The composite score was only estimated in studies that evaluated at least the following domains: attention, executive function, memory and verbal learning, processing speed, and working memory. More details are presented in the Supplementary Material 5.

Our meta-analyses were performed in the software R (version 3.6.), using the package “meta”. We used the inverse variance method and the random effect model to calculate the effect sizes, with a confidence interval of 95% (CI 95%). The summary measures were estimated by mean difference (MD). We did not use the standardized mean difference (SMD) because the results of cognitive tests were previously standardized in z-scores (standardized  $\Delta$ ). The homogeneity was assessed by the Q and  $I^2$  tests and the similarity was analyzed based clinical characteristics of the included studies (Supplementary Material 6). We did not estimate publication bias because none of the direct comparisons included ten or more trials. The results were presented in forest plots.

The risk of bias and the quality of evidence were assessed by the Cochrane Risk of Bias 1.0 tool (27) (Supplementary Material 7). That tool was applied by two independent authors and the disagreements were solved through discussion. The analysis was completed in July 2020.

### **3. RESULTS**

The study selection process is shown in Figure 1, the list of included studies is presented in Table 1, and the complete extraction table is presented in Supplementary Material 6. Briefly, we included 12,294 records and selected 28 studies for the meta-analysis, comprising 21 independent randomized double-blind controlled trials with 1,932 individuals. As to the selected studies, 67.29% were multicentered, 64.29% presented a follow-up under six months, 92.30% received industry sponsorship, and 89.29% allowed the sporadic use of anticholinergic during the study. Besides, 41.66% included inpatients exclusively, 29.17% included outpatients exclusively, and 29.17% included in and outpatients).

As to the complete sample, 81.19% had a diagnosis of schizophrenia (11.83% had schizoaffective disorder, and 6.98% had schizophreniform disorder), 82.14% had

previous psychotic episodes, 85.71% had previous history of antipsychotic use, and 67.86% were considered non-refractory to treatment. Moreover, the mean duration of illness was 12.92 years (SD 6.97 years), and the mean age at onset of illness was 24.08 years (SD 7.39 years). Regarding the symptoms' severity, the sample had an average score of 81.78 (SD 13.98) on Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). We point out that the means described above were estimated considering only the studies that present the respective data. Studies without available data were excluded from the calculation of the percentages and means.

The main findings are presented below. Meta-analyses were numbered from 1 to 10 (M1 to M10). The forest plots are presented in Figures 2a – 2i.

M1. *Processing Speed*: 14 trials were included, with 978 individuals. The mean age was 37.44 years (SD 8.75 years) and 74.00% males. The analysis included 6 antipsychotics: clozapine, haloperidol, olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole. Atypical agents performed better than haloperidol (MD 0.18; 95% CI: 0.06 to 0.29). The sample showed low and non-significant heterogeneity ( $I^2=5\%$ ;  $p = 0.40$ ). The results are shown in Figure 2a.

M2. *Attention*: 13 trials were included, with 928 individuals. The mean age was 38.26 years (SD 8.86 years) and 72.39% males. The analysis included 5 antipsychotics: clozapine, haloperidol, olanzapine, quetiapine, and risperidone. Atypical agents performed better than haloperidol (MD 0.14; 95% CI: 0.02 to 0.26). The sample showed non-significant heterogeneity ( $I^2=0\%$ ;  $p = 0.82$ ). The results are shown in Figure 2b.

M3. *Motor performance*: 12 trials were included, with 742 individuals. The mean age was 38.31 years (SD 8.66 years) and 80.97% males. The analysis included 5 antipsychotics: clozapine, haloperidol, olanzapine, quetiapine, and risperidone. Atypical agents performed better than haloperidol (MD 0.17; 95% CI: 0.03 to 0.31). The sample did not show significant heterogeneity ( $I^2=0\%$ ;  $p = 0.90$ ). The results are shown in Figure 2c.

M4. *Visuoconstruction*: 6 trials were included, with 239 individuals. The mean age was 35.91 years (SD 8.68 years) and 80.78% males. The analysis included 5 antipsychotics: clozapine, haloperidol, olanzapine, quetiapine, and risperidone. There was no statistically significant difference between the atypical and haloperidol (MD 0.17; 95% CI: -0.04 to 0.38). The sample did not show significant heterogeneity ( $I^2=0\%$ ;  $p = 0.57$ ). The results are shown in Figure 2d.

M5. *Memory and verbal learning*: 12 trials were included, with 869 individuals. The mean age was 38.64 years (SD 8.57 years) and 80.42% males. The analysis included 5 antipsychotics: clozapine, haloperidol, olanzapine, quetiapine, and risperidone. Atypical agents performed better than haloperidol (MD 0.22; 95% CI: 0.05 to 0.40). The sample showed low and non-significant heterogeneity ( $I^2=21\%$ ;  $p = 0.22$ ). The results are shown in Figure 2e.

M6. *Visual learning*: 7 trials were included, with 705 individuals. The mean age was 32.38 years (SD 8.03 years) and 75.16% males. The analysis included 5 antipsychotics: clozapine, haloperidol, olanzapine, quetiapine, and risperidone. There was no statistically significant difference between the atypical and haloperidol (MD 0.08; 95% CI: -0.05 to 0.21). The sample did not show significant heterogeneity ( $I^2=0\%$ ;  $p = 0.97$ ). The results are shown in Figure 2f.

M7. *Working memory*: 8 trials were included, with 591 individuals. The mean age was 39.47 years (SD 8.63 years) and 77.69% males. The analysis included 4 antipsychotics: clozapine, haloperidol, olanzapine, and risperidone. There was no statistically significant difference between the atypical and haloperidol (MD 0.10; 95% CI: -0.08 to 0.27). The sample did not show significant heterogeneity ( $I^2=0\%$ ;  $p = 0.99$ ). The results are shown in Figure 2g.

M8. *Executive functions*: 18 trials were included, with 1139 individuals. The mean age was 37.17 years (SD 8.29 years) and 75.91% males. The analysis included 6 antipsychotics: clozapine, haloperidol, olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole. Atypical agents performed better than haloperidol (MD 0.26; 95% CI: 0.11 to 0.41). The sample showed moderate heterogeneity but was not statistically significant ( $I^2=34\%$ ;  $p = 0.0512$ ). The results are shown in Figure 2h.

M9. *Social cognition*: we found only 2 clinical trials that met our inclusion criteria. The complete sample (53 subjects) included only 3 drugs (haloperidol, olanzapine, and risperidone). Therefore, we decided not to perform the meta-analysis for social cognition.

M10. *Cognitive composite score*: 9 trials were included, with 521 individuals. The mean age was 37.01 years (SD 8.56 years) and 75.76% males. The analysis included 5 antipsychotics: clozapine, haloperidol, olanzapine, quetiapine, and risperidone. Atypical agents performed better than haloperidol (MD 0.14; 95% CI: 0.03 to 0.25).

The sample showed low and non-significant heterogeneity ( $I^2=5\%$ ;  $p = 0.40$ ). The results are shown in Figure 2i.

#### 4. DISCUSSION

This study presents the largest meta-analyses comparing the effect of atypical antipsychotics with haloperidol on the cognitive performance of individuals with schizophrenia. Our results demonstrated poorer performance of haloperidol on cognitive composite score and in the following domains: processing speed, attention, motor performance, memory and verbal learning, and executive function. However, there were no statistically significant differences between haloperidol and atypical antipsychotics on working memory, visual learning, and visuoconstruction.

Our findings are consistent with preclinical studies showing better cognitive performance for atypical agents and poorer performance for haloperidol. Unlike typicals, SGAs can increase dopamine in the medial prefrontal cortex (mPFC) and acetylcholine in the mPFC and hippocampus, which seems to support the major contribution of these drugs to cognitive improvement in schizophrenia (28,29). Specifically, the pro-dopaminergic effect of atypical agents is intrinsically associated with weak D2 and D3 receptor affinity relative to 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonism (Kuroki et al., 1999), and the pro-cholinergic effect is associated with blockade of inhibitory M2 autoreceptors and stimulation of M1 receptors (30,31). However, this pharmacological profile does not characterize typical agents, which may be associated with the low efficacy of these drugs in cognitive tasks (26). It is also speculated that typical agents could have a deleterious effect on cognition due to their high affinity for dopaminergic D2 receptors throughout the brain, with special dopamine blockade in the mesocortical pathway (32,33).

Neuroimaging findings also support the superiority of atypical agents in cognitive management in schizophrenia. A study using functional magnetic resonance imaging (fMRI) found that switching patients from typical antipsychotic drugs to risperidone was associated with increased power of functional activation by the working memory task in the right dorsolateral prefrontal cortex, supplementary motor area, and posterior parietal cortex (34). Other studies with fMRI or Positron Emission Tomography (PET) found that treatment with atypical agents, but not with haloperidol,

re-establishes a decline in task activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia (35,36). Treatment with atypical antipsychotics has also been associated with greater regional cortical activity than treatment with typicals during cognitive tasks (37).

The previous meta-analyses of clinical studies also support our results. Keefe et al. (1999) revealed that atypical antipsychotics are superior to typicals to improve cognitive functions in individuals with schizophrenia, especially on verbal fluency, digit-symbol substitution, motor functions, and executive functions (38). Woodward et al. (2005) also suggested that atypicals are better at improving overall cognitive function, with notable improvements in processing speed and visual and verbal learning (11). Guilera et al. (2009) ratified the atypicals' superiority on the global cognitive index, processing speed, psychomotoricity, and language (39). Désaméricq et al. (2014) showed poorer performance of haloperidol on global score (compared to quetiapine, olanzapine, and risperidone), memory (compared to ziprasidone and olanzapine), attention and processing speed (compared to quetiapine, ziprasidone, olanzapine, and amisulpride), and executive function (compared to quetiapine and olanzapine) (12). Other previous reviews also corroborate our findings. Grada and Dinan (2007) suggested that atypical agents showed more efficacy in ameliorating inhibition, sustained attention, and set-shifting, the components of executive function (40). Meltzer et al. (1996) demonstrated that clozapine - a prototype of SGAs - is especially superior to FGAs in some types of cognition, especially verbal fluency (41). Lee and Park (2006) associated atypical agents with better performance in memory and attention. (42).

In contrast, two well-designed large RCTs questioned the advantages of atypicals in cognitive performance in schizophrenia. The CATIE trial reported no differences in effectiveness between perphenazine (FGA) and olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone (SGAs) on a cognitive composite score, processing speed, reasoning, working memory, verbal memory, and vigilance (16). The EUFEST trial also found no differences among haloperidol (FGA) and amisulpride, olanzapine, quetiapine, and ziprasidone on a composite cognitive score (15). Despite the large sample size of these studies, some of their aspects and limitations may have influenced the outcomes. The CATIE study used perphenazine as a representative of typical agents. However, it is known that its metabolite N-dealkylperphenazine attributes atypical properties (due to its high affinity for serotonergic 2A receptors) (43).

Besides, patients with tardive dyskinesia were excluded from comparisons involving perphenazine, which may have given perphenazine an advantage over cognitive efficacy. The CATIE study did not exclude patients with substance abuse disorder, which should also be considered. In the EUFEST study, there were two limitations to be considered: (1) this was an open-label trial, which may have influenced the outcomes, and (2) the cognitive outcomes were assessed by a short cognitive battery, with only five neuropsychological tests, which may not have been able to estimate a global cognition evaluation adequately.

Unlike our favorable results to atypical agents in some domains, our meta-analysis did not find a worse performance of haloperidol on working memory, visual learning, and visuoconstruction. Previously, Woodward et al. (2005) and Guilera et al. (2009) also did not identify the superiority of atypical agents on working memory, visual learning and visuospatial processing (11,39), while Désaméricq et al. (2014) did not test these respective domains (12). However, our findings are not theoretically grounded in preclinical studies, which tend to demonstrate poor haloperidol results in working memory tasks. (44–47). Regarding social cognition, it was not possible to perform a meta-analysis because we found only two double-blind RCTs testing antipsychotics' effects in this domain. A previous study analyzed 15 articles and concluded that there were no conclusive results on the possibility that antipsychotics could specifically facilitate social recovery (48). About visuoconstruction, we did not find previous systematic reviews to comparatively evaluate our results. We still do not clearly understand these results, but we believe that the non-inferiority of haloperidol may be associated with the small number of RCTs involving visuoconstruction. Our team aims to develop further studies that assess the clinical effect of haloperidol on these domains.

Our findings should be interpreted considering our methodological choices and limitations. First, we only included studies that analyzed haloperidol, excluding other typical agents. Our decision was made for two reasons: (1) haloperidol is the prototype and the most commonly used typical agent, and (2) double-blinded RCTs comparing other typical agents (such as chlorpromazine) to atypical ones are scarce, especially respecting our inclusion and exclusion criteria. Since the scientific evidence is much more significant for haloperidol, and the other typical agents are underused in the chronic treatment of schizophrenia, we considered that comparing haloperidol versus

atypicals was more clinically relevant than including the other typicals in this comparison.

Second, we did not find enough data to assess the dose-dependent effect of haloperidol on cognition (in comparison with atypicals). In previous studies comparing atypicals versus typicals, there is a recurrent concern that the superiority of the atypicals is justified by the higher doses of the typicals commonly used in these trials. However, a previous meta-analysis has already shown that the negative effects of high-dose haloperidol do not explain the cognitive improvements observed with atypical antipsychotics (49). Unfortunately, our review failed to detect the doses' influence because most of the included trials (19/28 studies) allowed a wide range of haloperidol doses in their samples. Therefore, these trials could not be classified as low-dose (<12 mg/day) or high-dose (>12 mg/day), which did not enable subgroup analyses. Furthermore, more than half of these trials (15/28) did not show their average antipsychotic daily dose (mg per day), which also does not allow for secondary analyses.

Third, our meta-analyses included studies with a minimum follow-up of 8 weeks, which may be considered short by some readers, but appropriate for others. The minimum follow-up period required for clinical trials to adequately assess the cognitive effects of antipsychotics in schizophrenia is unclear. While Harvey and Keefe (2001) indicate that a four-week follow-up is sufficient to demonstrate the cognitive effect of antipsychotics and to exclude the effects of previously used medications (50), the MATRICS group (51) suggested longer follow-ups. Despite the divergences present in the literature, our study is in accordance with the above assumptions.

Fourth, our meta-analyses included individuals at different stages of schizophrenia, indiscriminately, with no specific analysis for each stage of the disease. Thus, our results did not consider the disease's severity as a moderating factor in the effect of antipsychotics on cognition. We could not avoid this limitation because most selected clinical trials gathered patients indistinctly, combining individuals in early stages of the disease and chronic patients. Fifth, we cannot exclude anticholinergics' influence in our results because most studies did not describe how these drugs were used. This is a relevant limitation, as anticholinergics are associated with cognitive impairment (52), and the concomitant use of these drugs is more associated with typical agents. Sixth, due to the small number of randomized controlled trials designed to assess cognition as a primary outcome in schizophrenia, the results of our meta-

analyses are based on secondary outcomes, which reduces the statistical power of our findings. Seventh, this study is a secondary analysis of a systematic review previously published by our team (17), which is also an important limitation.

We emphasize that our meta-analyses respected statistical and methodological homogeneity assumptions. All meta-analyses obtained results without statistically significant heterogeneity (Q test with  $p$ -value  $< 0.05$ ), and our screening was able to select trials with methodological and clinical similarities: we only included double-blind randomized controlled trials, with subjects with a clear diagnosis of schizophrenia, and with no other neuropsychiatric comorbidities, including substance use disorder.

Therefore, our meta-analyses showed that haloperidol present more expressive outcomes in the cognitive management in schizophrenia when compared to haloperidol. Despite our methodological limitations, our results reiterate previous evidence that suggests a better efficacy of atypical antipsychotics on processing speed, attention, motor performance, memory and verbal learning, executive function, and composite cognition. Our study has great clinical relevance since the chronic use of haloperidol is still widely practiced in developing countries. We hope that these findings will guide public policy for the treatment of individuals with psychosis, as cognition is a major determinant of functionality in schizophrenia.



## 5. REFERENCES

### 5.1. List of studies included in the systematic review and meta-analyses

1. Abdollahian E, Mohareri F, Bordbar MRF: Haloperidol versus risperidone: A comparison of beneficial effect on cognitive function of patients with chronic schizophrenia. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2008; 2:14–20
2. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, et al.: Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1018–1028
3. Boulay LJ, Labelle A, Bourget D, et al.: Dissociating medication effects from learning and practice effects in a neurocognitive study of schizophrenia: Olanzapine versus haloperidol. *Cogn Neuropsychiatry* 2007; 12:322–338
4. Buchanan RW, Holstein C, Breier A: The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol Psychiatry* 1994; 36:717–725
5. Gallhofer B, Jaanson P, Mittoux A, et al.: Course of recovery of cognitive impairment in patients with schizophrenia: A randomised double-blind study comparing sertindole and haloperidol. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40:275–286
6. Green MF, Marshall BD, Wirshing WC, et al.: Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997; 154:799–804
7. Green MF, Marder SR, Glynn SM, et al.: The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: A two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry* 2002; 51:972–978
8. Harvey PD, Rabinowitz J, Eerdeken M, et al.: Treatment of cognitive impairment in early psychosis: A comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1888–1895
9. Kee KS, Kern RS, Marshall BD, et al.: Risperidone versus haloperidol for perception of emotion in treatment-resistant schizophrenia: Preliminary findings. *Schizophr Res* 1998; 31:159–165

10. Keefe RSE, Seidman LJ, Christensen BK, et al.: Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry* 2004; 161:985–995
11. Keefe RSE, Young CA, Rock SL, et al.: One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 81:1–15
12. Keefe RSE, Seidman LJ, Christensen BK, et al.: Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry* 2006; 59:97–105
13. Kern RS, Green MF, Marshall BD, et al.: Risperidone vs. haloperidol on reaction time, manual dexterity, and motor learning in treatment-resistant schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 1998; 44:726–732
14. Kern RS, Green MF, Marshall BDJ, et al.: Risperidone versus haloperidol on secondary memory: Can newer medications aid learning? *Schizophr Bull* 1999; 25:223–232
15. Krakowski MI, Czobor P, Nolan KA: Atypical antipsychotics, neurocognitive deficits, and aggression in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:485–493
16. Lee S-M, Chou Y-H, Li M-H, et al.: Effects of antipsychotics on cognitive performance in drug-naive schizophrenic patients. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2007; 31:1101–1107
17. Lindenmayer J-P, Khan A, Iskander A, et al.: A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:368–379
18. Liu SK, Chen WJ, Chang CJ, et al.: Effects of atypical neuroleptics on sustained attention deficits in schizophrenia: A trial of risperidone versus haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22:311–319
19. McGurk SR, Green MF, Wirshing WC, et al.: The effects of risperidone vs haloperidol on cognitive functioning in treatment-resistant schizophrenia: the Trail Making Test. *CNS Spectr* 1997; 2:60–64

20. McGurk SR, Green MF, Wirshing WC, et al.: Antipsychotic and anticholinergic effects on two types of spatial memory in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 68:225–233
21. Purdon SE, Jones BDW, Stip E, et al.: Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:249–258
22. Purdon SE, Malla A, Labelle A, et al.: Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26:137–149
23. Rémillard S, Pourcher E, Cohen H: The effect of neuroleptic treatments on executive function and symptomatology in schizophrenia: A 1-year follow up study. *Schizophr Res* 2005; 80:99–106
24. Rémillard S, Pourcher E, Cohen H: Long-term effects of risperidone versus haloperidol on verbal memory, attention, and symptomatology in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14:110–118
25. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, et al.: Effectiveness and Cost of Olanzapine and Haloperidol in the Treatment of Schizophrenia. *J Am Med Assoc* 2003; 290:2693–2702
26. Sergi MJ, Green MF, Widmark C, et al.: Social Cognition and Neurocognition: Effects of Risperidone, Olanzapine, and Haloperidol. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1585–1592
27. Smith RC, Infante M, Singh A, et al.: The effects of olanzapine on neurocognitive functioning in medication-refractory schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4:239–250
28. Velligan DI, Newcomer J, Pultz J, et al.: Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophr Res* 2002; 53:239–248

## 5.2. Other references

1. Harvey PD, Parrella M, White L, Mohs RC, Davidson M, Davis KL. Convergence of cognitive and adaptive decline in late-life schizophrenia. *Schizophr Res.* 1999;35:77–84.

2. Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychol Rev*. 2018;28(4):509–33.
3. Bowie CR, Harvey PD. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2006;2(4):531–6. Available from: <https://doi.org/10.2147/nedt.2006.2.4.531>
4. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12(3):426–45.
5. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(6):1018–28.
6. Harvey PD, Green MF, McGurk SR, Meltzer HY. Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: A large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;169(3–4):404–11.
7. Harvey PD, Patterson TL, Potter LS, Zhong K, Brecher M. Improvement in social competence with short-term atypical antipsychotic treatment: A randomized, double-blind comparison of quetiapine versus risperidone for social competence, social cognition, and neuropsychological functioning. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1918–25.
8. Harvey PD, Siu CO, Hsu J, Cucchiaro J, Maruff P, Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: A short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Nov;23(11):1373–82.
9. Keefe RSE, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, et al. Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry*. 2006 Jan;59(2):97–105.
10. Keefe RSE, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, et al. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: A randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry*. 2004 Jun;161(6):985–95.

11. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2005 Sep;8(3):457–72. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L41002500>
12. Désaméricq G, Schurhoff F, Meary A, Szöke A, Macquin-Mavier I, Bachoud-Lévi AC, et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: A network meta-analysis. Vol. 70, *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014. p. 127–34.
13. Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 1999;25(2):201–22.
14. Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*. 2004 May;55(10):1013–22.
15. Davidson M, Galderisi S, Weiser M, Werbeloff N, Fleischhacker WW, Keefe RS, et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: A randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry*. 2009;166(6):675–82.
16. Keefe RSE, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jun;64(6):633–47.
17. Baldez DP, Biazus TB, Rabelo-da-Ponte FD, Nogaro GP, Martins DS, Kunz M, et al. The effect of antipsychotics on the cognitive performance of individuals with psychotic disorders : Network meta-analyses of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2021;126:265–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.03.028>
18. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. [Internet]. 2011. Available from: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org)

19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altma D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
20. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological assessment.* 5th ed. New York: Oxford University Press; 2012.
21. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary.* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
22. Keefe RSE, Mohs RC, Bilder RM, Harvey PD, Green MF, Meltzer HY, et al. Neurocognitive assessment in the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) project schizophrenia trial: development, methodology, and rationale. *Schizophr Bull.* 2003;29(1):45–55.
23. Keefe RSE, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res.* 2004;68(2–3):283–97.
24. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, et al. The MATRICS consensus cognitive battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry.* 2008;165(2):203–13.
25. Pietrzak RH, Olver J, Norman T, Piskulic D, Maruff P, Snyder PJ. A comparison of the CogState Schizophrenia Battery and the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Battery in assessing cognitive impairment in chronic schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2009;31(7):848–59.
26. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications.* 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
27. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med J.* 2011;343:5928.
28. Ichikawa J, Dai J, O'Laughlin IA, Fowler WL, Meltzer HY. Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum. *Neuropsychopharmacology.* 2002;26(3):325–39.

29. Shirazi-Southall S, Rodriguez DE, Nomikos GG. Effects of Typical and Atypical Antipsychotics and Receptor Selective Compounds on Acetylcholine Efflux in the Hippocampus of the Rat. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26:583–94.
30. Ogane N, Takada Y, Iga Y, Kawanishi G, Mizobe F. Effects of a M1 muscarinic receptor agonist on the central cholinergic system , evaluated by brain microdialysis. *Neurosci Lett*. 1990;114:95–100.
31. Stillman MJ, Shukitt-Hale B, Galli RL, Levy A, Lieberman HR. Effects of M2 Antagonists on In Vivo Hippocampal Acetylcholine Levels. *Brain Res Bull*. 1996;41(4):221–6.
32. Navarro-Lobato I, Masmudi-Martín M, López-Aranda MF, López-Téllez JF, Khan ZU. A correlation of haloperidol-induced cognitive deficit with dysfunctional dopamine receptor activity in nonhuman primate. *Open Access Anim Physiol*. 2010;2:1–8.
33. Saeedi H, Remington G, Christensen BK. Impact of haloperidol, a dopamine D2 antagonist, on cognition and mood. *Schizophr Res [Internet]*. 2006 Jul;85:222–31.
34. Honey GD, Bullmore ET, Soni W, Varatheesan M, Williams SCR, Sharma T. Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(23):13432–7.
35. Kuroki T, Nakahara T. Pharmacological Basis for the Neurocognitive Effect of Atypical Antipsychotic Drugs. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2010;8(1):10–20.
36. Lahti AC, Holcomb HH, Weiler MA, Medoff DR, Frey KN, Hardin M, et al. Clozapine but not haloperidol re-establishes normal task-activated rCBF patterns in schizophrenia within the anterior cingulate cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:171–8.
37. McGuire P, Howes OD, Stone J, Fusar-Poli P. Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(2):91–8.
38. Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 1999;25(2):201–22.

39. Guilera G, Pino O, Gómez-Benito J, Rojo JE. Antipsychotic effects on cognition in schizophrenia : A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Psychiatry*. 2009;23(2):77–89.
40. Grada CO, Dinan T. Executive function in schizophrenia: what impact do antipsychotics have? *Hum Psychopharmacol*. 2007;22:397–406.
41. Meltzer HY, Thompson PA, Lee MA, Ranjan R. Neuropsychologic deficits in schizophrenia: relation to social function and effect of antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14:28–32.
42. Lee J, Park S. Effects of antipsychotic drugs on memory and attention in schizophrenia. *Psychiatry Investig*. 2006;3(1):55–65.
43. Sweet R, Pollock B, Mulsant B, Rosen J, Sorisio D, Kirshner M, et al. Pharmacologic profile of perphenazine's metabolites. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:181–7.
44. Gemperle AY, McAllister KH, Olpe H-R. Differential effects of iloperidone , clozapine , and haloperidol on working memory of rats in the delayed non-matching-to-position paradigm. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;169:354–64.
45. Beatty WW, Rush JR. Spatial working memory in rats: effects of monoaminergic antagonists. *Pharmacol Biochem Behav*. 1983;18:7–12.
46. Castner SA, Williams G V, Goldman-rakic PS. Reversal of Antipsychotic-Induced Working Memory Deficits by Short-Term Dopamine D I Receptor Stimulation. *Science (80- )*. 2000;287:2020–2.
47. Rosengarten H, Quartermain D. The effect of chronic treatment with typical and atypical antipsychotics on working memory and jaw movements in three- and eighteen-month-old rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:1047–54.
48. Kucharska-Pietura K, Mortimer A. Can antipsychotics improve social cognition in patients with schizophrenia? *CNS Drugs [Internet]*. 2013 May;27(5):335–43.
49. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: Dose effects and comparison to practice effects. *Schizophr Res [Internet]*. 2007 Jan;89(1–3):211–24.



50. Harvey PD, Keefe RSE. Studies of Cognitive Change in Patients With Schizophrenia Following Novel Antipsychotic Treatment. *Am J Psychiatry*. 2001;158(2):176–84.
51. Buchanan RW, Davis M, Goff D, Green MF, Keefe RSE, Leon AC, et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. In: *Schizophrenia Bulletin*. 2005. p. 5–19.
52. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, West JD, Farlow MR, Unverzagt FW, et al. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurol*. 2016;73(6):721–32.

**Table 1.**

Information extracted from each included study and the respective cognitive domains evaluated.

First author, year	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	Drugs	Follow-up
ABDOLAHIAN, 2008								■			Risperidone (n = 35) Haloperidol (n = 30)	24w
BILDER, 2002	■	■	■	■	■	■	■	■		■	Clozapine (n = 24) Olanzapine (n = 26)	14w
BOULAY, 2007	■	■	■				■				Olanzapine (n = 14) Haloperidol (n = 11)	8w
BUCHANAN, 1994				■		■	■	■			Clozapine (n = 19) Haloperidol (n = 19)	10w
GALLHOFER, 2007	■							■			Sertindole (n = 17) Haloperidol (n = 17)	12w
GREEN, 2002		■	■	■			■	■			Risperidone (n = 32) Haloperidol (n = 30)	2y
HARVEY, 2005	■	■			■	■	■	■			Risperidone (n = 169) Haloperidol (n = 169)	12w
KEEFE, 2004 *	■	■	■			■	■	■		■	Olanzapine (n = 89) Haloperidol (n = 78)	12w
KEEFE, 2006b *	■	■	■			■	■	■		■	Olanzapine (n = 18) Haloperidol (n = 8)	104w
KEEFE, 2006a	■	■	■			■	■	■		■	Olanzapine (n = 159) Haloperidol (n = 97) Risperidone (n = 158)	52w
GREEN, 1997 ^	■		■			■	■	■			Risperidone (n = 30) Haloperidol (n = 29)	8w
KEE, 1998 ^	■		■			■	■	■			Risperidone (n = 9) Haloperidol (n = 9)	8w
KERN, 1998 ^	■		■			■	■	■			Risperidone (n = 27) Haloperidol (n = 29)	8w
KERN, 1999 ^	■	■	■			■	■	■			Risperidone (n = 32) Haloperidol (n = 32)	8w
MCGURK, 1997 ^	■		■			■	■	■			Risperidone (n = 28) Haloperidol (n = 28)	4w
MCGURK, 2004 ^	■	■	■			■	■	■			Risperidone (n = 26) Haloperidol (n = 27)	4w
KRAKOWSKI, 2008	■		■	■		■		■		■	Clozapine (n = 33) Haloperidol (n = 33) Olanzapine (n = 34)	12w
LEE, 2007								■			Risperidone (n = 10) Haloperidol (n = 10)	8w
LINDENMAYER, 2007	■		■			■	■	■		■	Olanzapine (n = 16) Haloperidol (n = 19)	12w
LIU, 2000		■						■			Risperidone (n = 19) Haloperidol (n = 19)	12w
PURDON, 2000	■	■	■	■	■	■	■	■		■	Olanzapine (n = 21) Haloperidol (n = 23) Risperidone (n = 21)	54w
PURDON, 2001	■	■	■	■	■	■	■	■		■	Quetiapine (n = 13) Haloperidol (n = 12)	24w
REMILLARD, 2005 *	■	■				■	■	■			Risperidone (n = 15) Haloperidol (n = 16)	12m
REMILLARD, 2008 *	■	■				■	■	■			Risperidone (n = 14) Haloperidol (n = 14)	12m
ROSENHECK, 2003			■			■		■			Olanzapine (n = 159) Haloperidol (n = 150)	12m
SERGI, 2007	■	■	■			■	■	■		■	Risperidone (n = 40) Haloperidol (n = 20) Olanzapine (n = 40)	8w
SMITH, 2001								■			Olanzapine (n = 16) Haloperidol (n = 13)	8w
VELLIGAN, 2002	■	■				■		■		■	Quetiapine300 (n = 17) Haloperidol (n=15) Quetiapine600 (n = 26)	24w

This table shows the complete list of included studies. The ten meta-analyses are represented in columns M1 to M10, according to the legend below. The studies included in a meta-analysis are highlighted in the respective column.

The studies that analyze the same sample are paired with the same symbol in superscript (\*,▲,•).

All studies were cited in the references section.

**Legends:** *M1* = processing speed domain, *M2* = attention domain, *M3* = motor performance domain, *M4* = visuoconstruction domain, *M5* = memory and verbal learning domain, *M6* = visual learning domain, *M7* = working memory domain, *M8* = executive function domain, *M9* = social cognition domain, *M10* = cognitive composite score, *n* = number of individuals included in the study's arm, *m* = months, *y* = years, *w* = weeks.

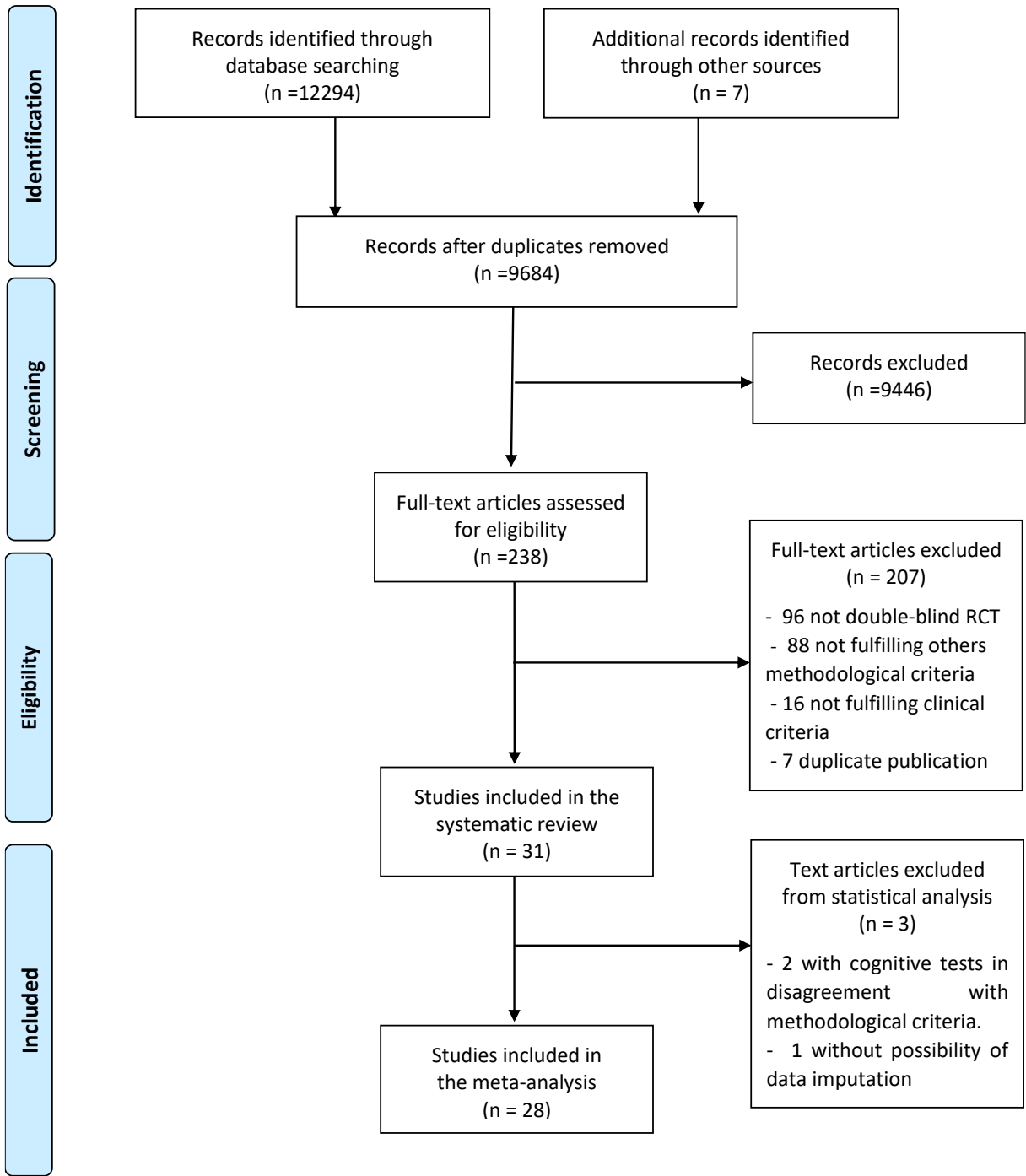


Figure 1. Study selection process.

Figure 2a. Processing speed

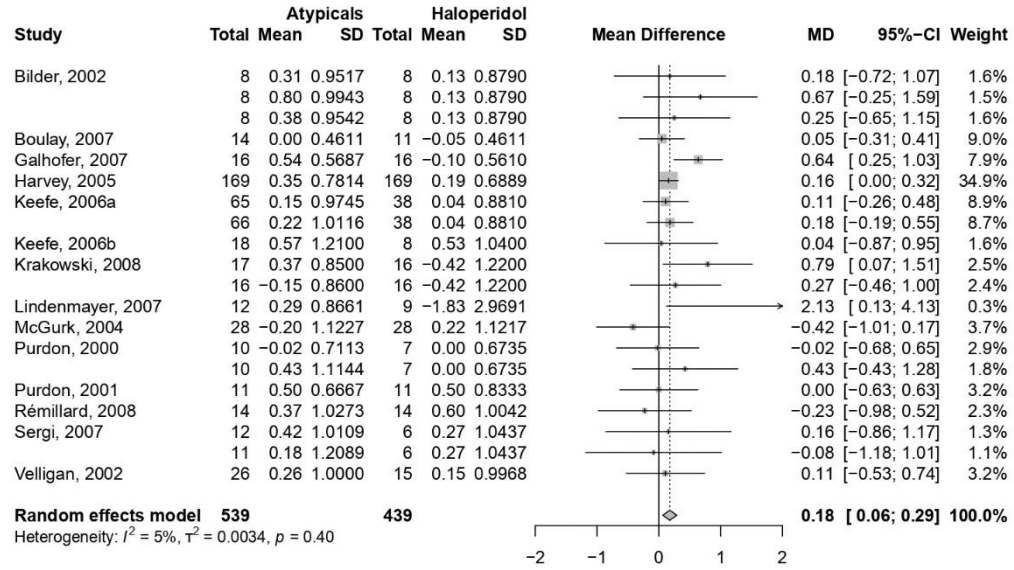


Figure 2b. Attention

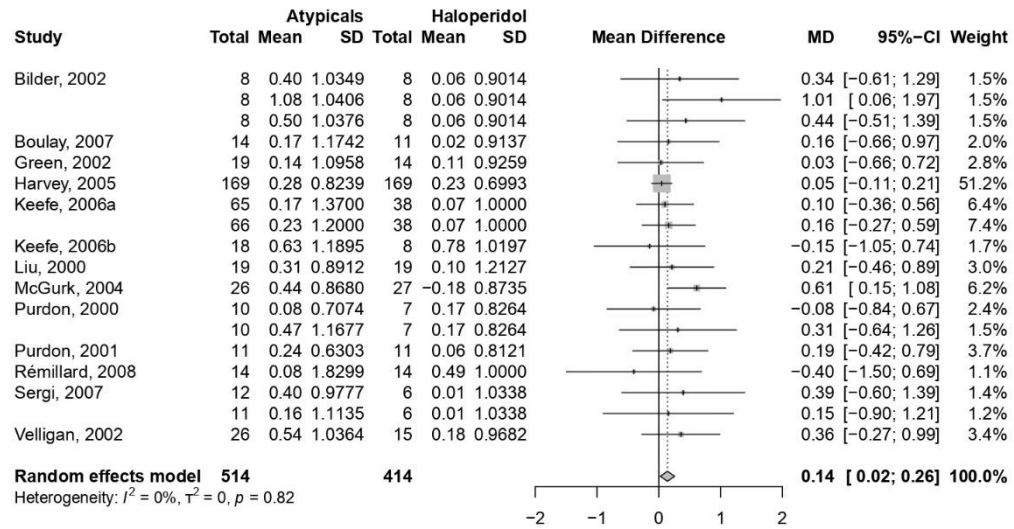


Figure 2c. Motor performance

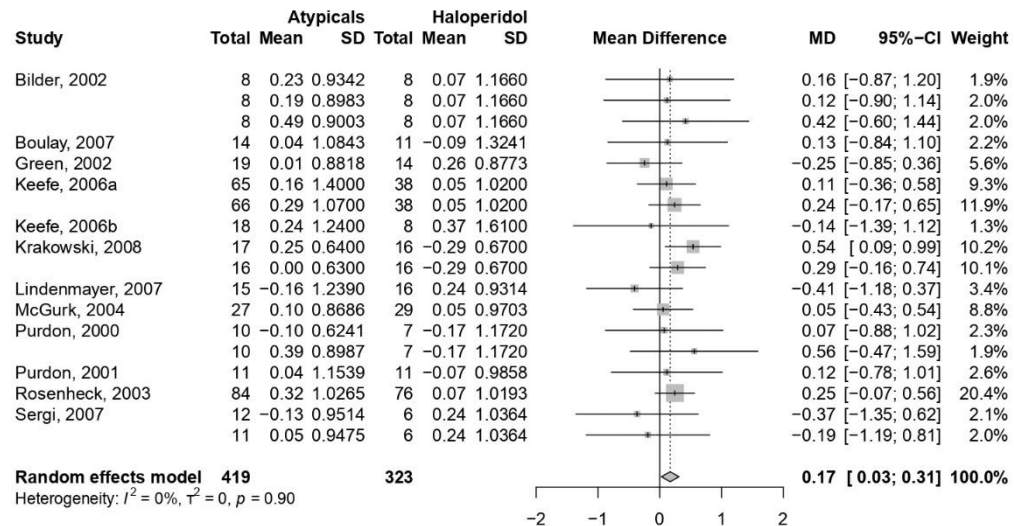


Figura 2d. Visual construction

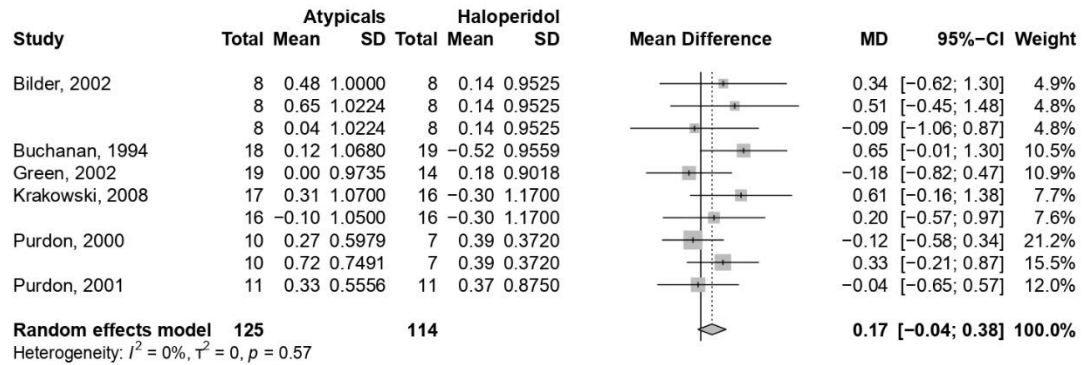


Figure 2e. Memory and verbal learning

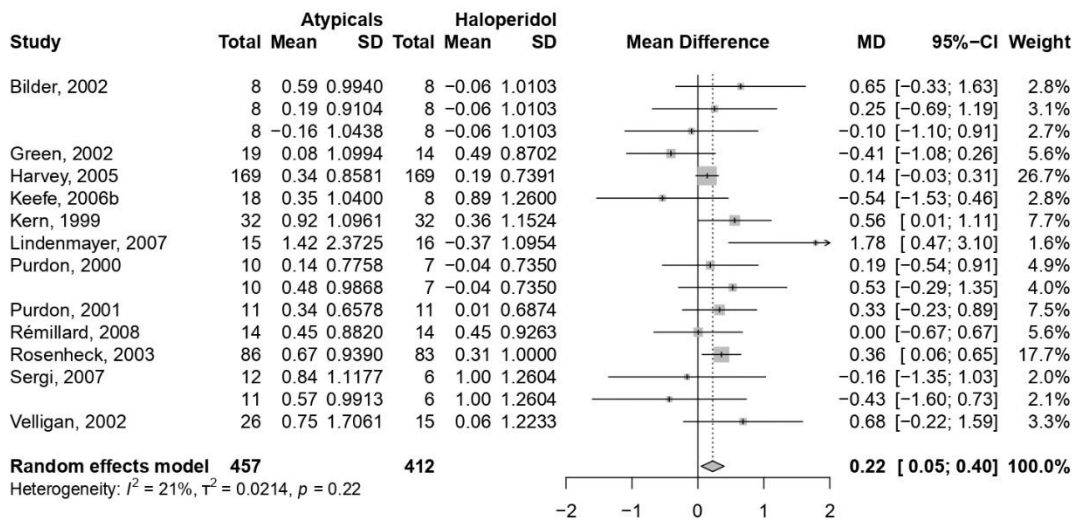


Figure 2f. Visual learning

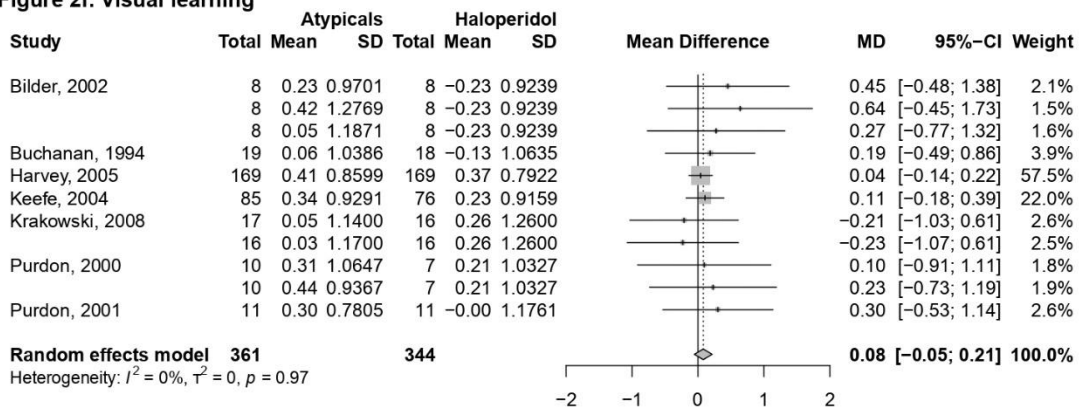


Figure 2g. Working memory

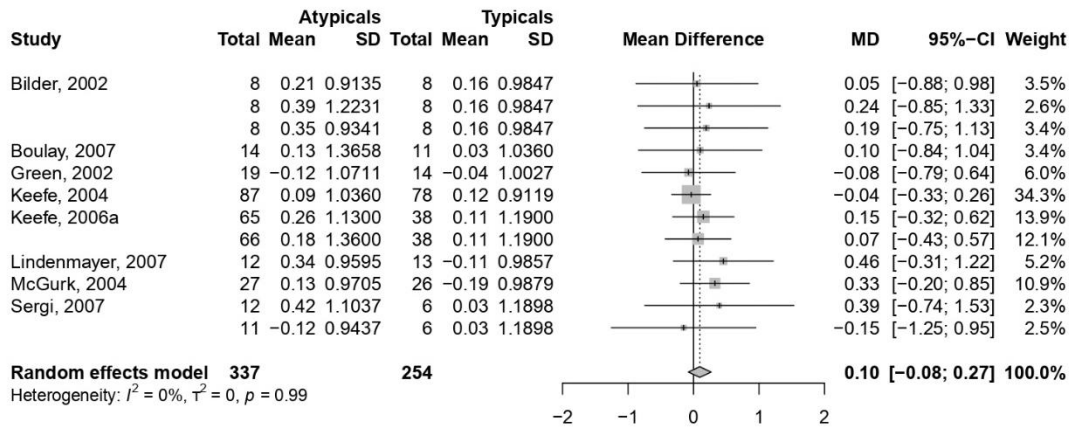


Figure 2h. Executive function

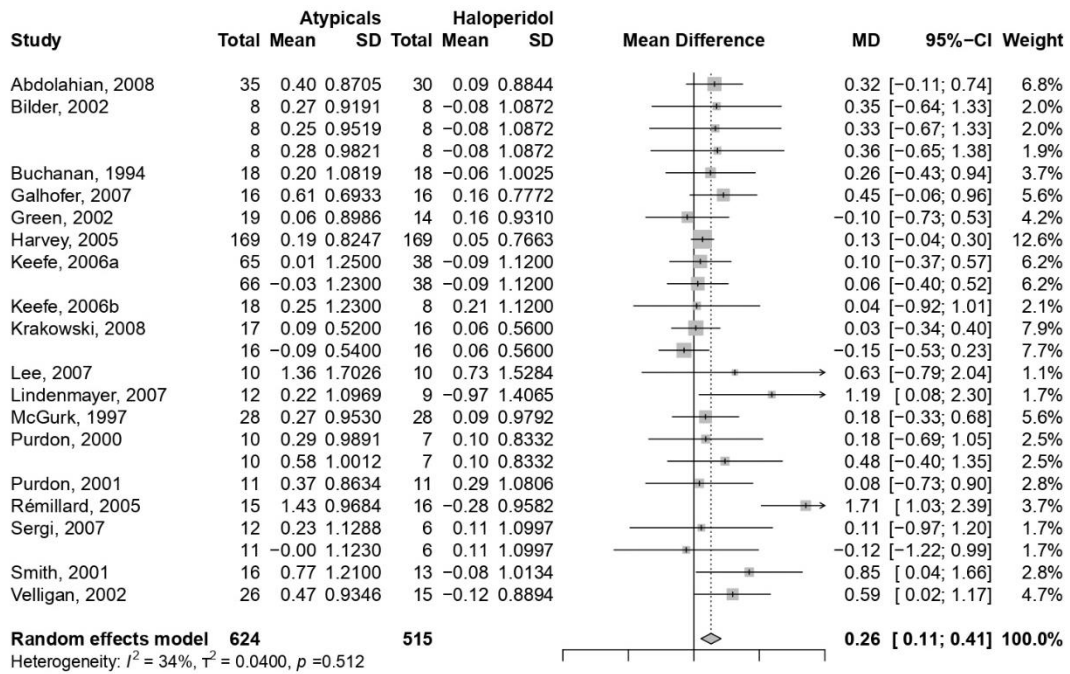


Figure 2i. Cognitive composite score

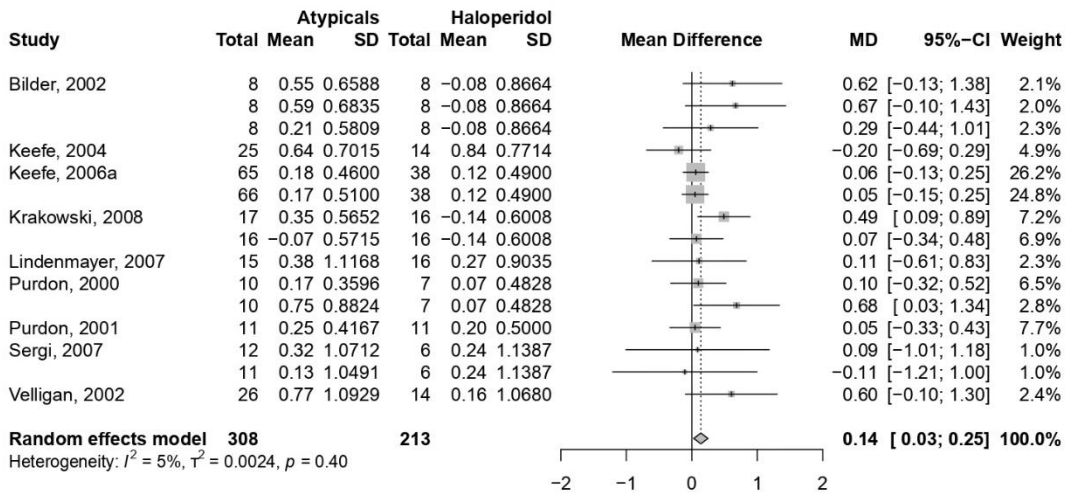


Figure 2. Forest plots for cognitive domains and cognitive composite score.

### Figure 2 (Legend):

Each figure is a forest plot comparing atypical antipsychotics versus haloperidol in a respective cognitive domain, namely: processing speed (Figure 2a), attention (Figure 2b), motor performance (Figure 2c), visuoconstruction (Figure 2d), memory and verbal learning (Figure 2e), visual learning (Figure 2f), working memory (Figure 2g), executive function (Figure 2h), and cognitive composite score (Figure 2i).

In forest plots, each row represents an included clinical trial (for trials with only two arms). When the trial has three or more arms (studies that tested three or more drugs separately), each row represents a possible comparison between the study's drugs, making the same trial occupy more than one row<sup>\*</sup>, #.

\* For trials with three or more arms, all possible pairwise comparisons (between the drugs of each arm) must be performed in the meta-analysis. However, in our analysis, we considered only comparisons that included haloperidol and atypical agent. For instance, if a clinical trial included haloperidol, olanzapine and quetiapine, we only considered haloperidol versus olanzapine and haloperidol versus quetiapine comparisons, excluding olanzapine versus quetiapine.

# For trials with three or more arms, the sample size (n) of each drug in a pairwise comparison is estimated by the ratio (division) between the total number of individuals who used the drug and the number of comparisons involving the respective drug. Hypothetically, in a trial with four arms (A, B, C, D), six comparisons are performed (A-B, A-C, A-D, B-C, B-D, C-D). If 90 subjects received drug A, the sample size (n) of drug A in each comparison (A-B, A-C and A-D) is 30 (90/30).

**Legends:** *Total* = number of participants, *Mean* = continuous variable considered in the metanalysis estimate, *SD* = Standard Deviation, *MD* = difference between means (or mean difference), *95%-CI*: 95% Confidence Interval, *Weight* = study' weight in the metanalysis.



## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve por objetivo ampliar a discussão sobre o efeito dos antipsicóticos no desempenho cognitivo de indivíduos com transtornos psicóticos. Sumariamente, os principais resultados desta tese são:

### *Artigo 1:*

- Não existe um padrão uniforme no efeito dos antipsicóticos entre os diferentes domínios cognitivos;
- A olanzapina foi o antipsicótico com melhores resultados em um maior número de domínios cognitivos, incluindo a cognição geral;
- O haloperidol apresentou piores resultados na cognição geral e em todos os domínios cognitivos, ocupando as últimas posições em todos os ranqueamentos;
- Em comparação aos demais antipsicóticos, a olanzapina, lurasidona, ziprasidona, quetiapina e perfenazina foram os únicos agentes com resultados favoráveis na cognição geral, estando a lurasidona na primeira posição do ranqueamento;
- Em comparação aos demais antipsicóticos, a amissulprida e o sertindol foram os únicos agentes com resultados favoráveis no domínio velocidade de processamento, ocupando as primeiras posições no ranqueamento (exceção dada às comparações com remoxiprida, onde todos os antipsicóticos testados apresentaram performance superior);
- Em comparação aos demais antipsicóticos, a quetiapina foi o único agente com resultados favoráveis no domínio atenção;
- Em comparação aos demais antipsicóticos, a olanzapina foi o único agente com resultados favoráveis na performance motora e visioconstrução, ocupando a primeira posição no ranqueamento de ambos os domínios;
- Em comparação aos demais antipsicóticos, a olanzapina, risperidona, amissulprida, perfenazina, quetiapina e ziprasidona foram os únicos agentes com resultados favoráveis no domínio memória e aprendizagem verbal;
- Em comparação aos demais antipsicóticos, a ziprasidona e a perfenazina foram os únicos agentes com resultados favoráveis no domínio memória de trabalho,

- estando a ziprasidona entre as primeiras posições do ranqueamento;
- Em comparação aos demais antipsicóticos, a risperidona, olanzapina, perfenazina e risperidona foram os únicos agentes com resultados favoráveis no domínio função executiva, estando a perfenazina entre as primeiras posições do ranqueamento (exceção dada às comparações com remoxiprida, onde todos os antipsicóticos testados apresentaram melhor performance);
  - Nenhum antipsicótico apresentou superioridade nas comparações realizadas nas redes aprendizagem visual e cognição social
  - Em uma leitura crítica dos resultados, deve-se compreender que a maioria das comparações estatisticamente significativas apresentou tamanhos de efeito pequenos a moderados, exigindo um maior questionamento quanto à sua relevância clínica.

#### *Artigo 2:*

- Sob comparações diretas (metanálises convencionais) com antipsicóticos atípicos, o haloperidol apresentou resultados desfavoráveis na cognição geral e nos domínios velocidade de processamento, atenção, performance motora, memória e aprendizagem verbal e funções executivas.
- Sob comparações diretas (metanálises convencionais) com antipsicóticos atípicos, não houve inferioridade do haloperidol nos domínios memória de trabalho, aprendizagem visual e visioconstrução.

O artigo 1 apresentou as maiores metanálises em rede sobre o efeito comparativo dos antipsicóticos na performance cognitiva em esquizofrenia. Através da análise de 54 artigos científicos, 42 ensaios clínicos e 5866 pacientes, este estudo é o único sobre o tema a metanalisar exclusivamente ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, o que traz aos seus resultados o maior rigor metodológico disponível na literatura científica. Além disso, este estudo é o único a comparar indistintamente antipsicóticos típicos e atípicos em uma mesma rede sobre efeitos cognitivos. O artigo 2 apresentou as maiores metanálises convencionais comparando o efeito dos antipsicóticos atípicos versus haloperidol nos aspectos cognitivos em esquizofrenia.

As análises apresentadas nesta tese foram executadas por abordagens estatísticas complexas e robustas. A adoção de inferências bayesianas à elaboração de metanálises em rede (*Mixed Treatment Comparisons*), os ajustes do modelo por gráficos de afinamento (“thinning”) e *trace plots*, a realização de Node-Splitting para avaliação de inconsistências e a adoção do *Surface Under the Cumulative Ranking Curve* (SUCRA) são exemplos dos instrumentos metodológicos utilizados nesta tese.

Entretanto, os resultados deste trabalho devem ser analisados à luz de suas principais limitações. Primeiramente, devido a evidências recentes sobre possíveis traços neurocognitivos endofenotípicos comuns entre psicoses não afetivas e afetivas, este trabalho objetivou-se a avaliar o efeito dos antipsicóticos sob uma óptica transdiagnóstica. Contudo, na execução da revisão sistemática, não foram identificados ensaios clínicos com psicoses afetivas que preenchessem os critérios de inclusão. Desta forma, os resultados desta tese compreendem exclusivamente o diagnóstico de esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme e transtorno esquizoafetivo, não alcançando um de seus objetivos iniciais.

Em segundo lugar, devido ao escasso número de ensaios clínicos desenhados primariamente para avaliação cognitiva de pacientes com esquizofrenia, os resultados das metanálises apresentadas basearam-se principalmente em desfechos secundários. Essa condição reduz o poder metodológico dos achados desta tese, sendo uma de suas principais limitações.

Em suma, esta tese aprimora a discussão psicofarmacológica dos aspectos neurocognitivos da esquizofrenia. Ao identificar efeitos distintos dos antipsicóticos entre os diferentes domínios cognitivos, este trabalho agrega à ciência novas evidências sobre o tema. Além disso, os resultados aqui presentes apontam uma tendência de superioridade dos agentes atípicos nos sintomas cognitivos. Por fim, este trabalho demonstra a necessidade de mudanças na elaboração de estudos em transtornos psicóticos: nesta revisão sistemática, identificou-se uma ausência relativa de ensaios clínicos desenvolvidos primariamente para avaliação cognitiva de indivíduos com esquizofrenia ou psicoses afetivas. Espera-se que os achados aqui presentes auxiliem novas pesquisas quanto à compreensão do efeito dos antipsicóticos na cognição.

## 7. REFERÊNCIAS DA TESE

1. Tenório F. Psicose e esquizofrenia: efeitos das mudanças nas classificações psiquiátricas sobre a abordagem clínica e teórica das doenças mentais. *História, Ciências, Saúde*. 2016;23(4):941–63.
2. American Psychiatric Association - APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014.
3. Organização Mundial da Saúde. CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10a rev. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997.
4. Jaspers, K. *Psicopatologia Geral*. Rio de Janeiro: Atheneu, 1979.
5. Ferran E. Psychosis. *West J Med*. 2002;176:263–6.
6. Sadock, Benjamin J., Virginia A. Sadock, Pedro Ruiz. *Compêndio de psiquiatria : ciência do comportamento e psiquiatria clínica – 11. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2017.*
7. Lieberman JA, First MB. Psychotic Disorders. *N Engl J Med*. 2018;379(3):270–80.
8. Moreno-Kustner B, Martín C, Pastor L. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2018;13(4):1–25.
9. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders , 2002 – 17 : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Heal*. 2019;4:e229–44.
10. Perala J, Suvisaari J, Saarni S, Kuoppasalmi K, Isometsa E, Pirkola S, et al. Lifetime Prevalence of Psychotic and Bipolar I Disorders in a General Population. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:19–28.
11. Saha S, Chant D, Welham J, Mcgrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Med*. 2005;2(5):e141.

12. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia : Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1195–203.
13. GBD 2016 Collaborators. Global ,regional, and national incidence, prevalence , and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990 – 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390:1211–59.
14. Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004;39:337–49.
15. Reininghaus U, Dutta R, Dazzan P, Doody GA, Fearon P, Lappin J, et al. Mortality in Schizophrenia and Other Psychoses : A 10-Year Follow-up of the AESOP First-Episode Cohort. *Schizophr Bull.* 2015;41(3):664–73.
16. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: A meta-review. *World Psychiatry.* 2014;13:153–60.
17. Saha S, Chant D, Mcgrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(10):1123–31.
18. Buchanan RW, Carpenter WT. Concept of schizophrenia. In Kaplan & Sadock ' s Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th edn) (eds BJ Sadock & VA Sadock): 1329. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
19. Mcgrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30:67–76.
20. Candiago RH, Abreu PSB de, Krug BC, Gonçalves CBT, Amaral KM, Schneiders RE, et al. Esquizofrenia. In: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (Ministério da Saúde). 2013. p. 321–61.
21. Carter RB, Oses JP, Cardoso T de A, Moreira FP, Jansen K, Silva RA da. A closer look at the epidemiology of schizophrenia and common mental disorders in Brazil. *Dement Neuropsychol.* 2020;14(3):283–9.
22. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. Neuropsychological assessment. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2012.
23. Iwata Y, Nakajima S, Suzuki T, Keefe RSE, Plitman E, Chung JK, et al. Effects

- of glutamate positive modulators on cognitive deficits in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2015;20:1151–60.
24. Egerton A, Fusar-Poli P, Stone JM. Glutamate and Psychosis Risk. *Curr Pharm Des*. 2012;18:466–78.
  25. Tost H, Alam T, Meyer-lindenberg A. Dopamine and psychosis: Theory , pathomechanisms and intermediate phenotypes. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34:689–700.
  26. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr*. 2018;23:187–91.
  27. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
  28. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 Functional Neuroimaging Studies of Executive Function in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(8):811–22.
  29. Guo JY, Ragland JD, Carter CS. Memory and cognition in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2019;24:633–42.
  30. Barch DM, Ceaser A. Cognition in Schizophrenia: Core Psychological and Neural Mechanisms. *Trends Cogn Sci*. 2012;16(1):27–34.
  31. Moghaddam B. Bringing Order to the Glutamate Chaos in Schizophrenia. *Neuron*. 2003;40:881–4.
  32. Konradi C, Heckers S. Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol Ther*. 2003;97:153–79.
  33. Greenwood TA, Lazzeroni LC, Murray SS, Cadenhead K, Calkins ME, Dobie DJ, et al. Analysis of 94 Candidate Genes and Twelve Endophenotypes for Schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 201AD;168(9):930–46.
  34. Aringhieri S, Carli M, Kolachalam S, Verdesca V, Cini E, Rossi M, et al.

- Molecular targets of atypical antipsychotics : From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacol Ther.* 2018;192:20–41.
35. Coyle JT. The Glutamatergic Dysfunction Hypothesis for Schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry.* 1996;3:241–53.
  36. Siafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16:1210–23.
  37. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *Can Med Assoc J.* 2005;172(13):1703–11.
  38. Davidson M, Galderisi S, Weiser M, Werbeloff N, Fleischhacker WW, Keefe RS, et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: A randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry.* 2009;166(6):675–82.
  39. Keefe RSE, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Jun;64(6):633–47.
  40. Allen C. On (not) defining cognition. *Synthese.* 2017;194:4233–49.
  41. Bayne T, Brainard D, Byrne RW, Chittka L, Clayton N, Heyes C, et al. What is cognition? *Curr Biol.* 2019;29(13):R608–15.
  42. Neisser, U. *Cognitive Psychology.* New York: Appleton-Century-Crofts. 1997.
  43. Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Telléus G, Jensen SOW, Østergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia - a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;131:185–96.
  44. Désaméricq G, Schurhoff F, Meary A, Szöke A, Macquin-Mavier I, Bachoud-Lévi AC, et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: A network meta-analysis. Vol. 70, *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2014. p. 127–34.
  45. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of

- neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005 Sep;8(3):457–72.
46. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
  47. Leandro. Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, Abreu N. Avaliação neuropsicológica. 2ed. Porto Alegre: Artmed; 2018.
  48. Moscovitch, M. (2004). Amnesia. In N. B. Smesler & O. B. Baltes (Eds.). *The international encyclopedia of social and behavioral sciences (Vols. 1 – 26)*. Oxford: Pergamon/Elsevier Science.
  49. Hulme C., & MacKenzie, S. (1992). *Working memory and severe learning difficulties*. Hove, ES: L. Erlbaum Associates.
  50. Baddely, A. The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences.* 2000, 4(11), 417-426.
  51. Baddely, A., & Hitch, G. J. Working memory. In G. Bower (Ed), *The Psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. New York, NY: Academic Press. 1994, Vol. 8, pp. 47-90.
  52. Uehara E, Landeira-Fernandez J. Um panorama sobre o desenvolvimento da memória de trabalho e seus prejuízos no aprendizado escolar. *Ciências & Cognição.* 2010;15(2):31–41.
  53. Schachter DL. Implicit Memory: History and Current Status. *J Exp Psychol.* 1987;13(3):501–18.
  54. Harvey PD, Ogasa M, Cucchiari J, Loebel A, Keefe RSE. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone. *Schizophr Res.* 2011 Apr;127(1–3):188–94.
  55. Keefe RSE, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res.* 2004;68(2–3):283–97.



56. Baron, I-S. Neuropsychological evaluation of the child. New York: Oxford University Press. 2004;
57. Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function Professional Manual. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources. 2000;
58. Owsley C. Visual processing speed. *Vision Res* [Internet]. 2013;90:52–6.
59. Salthouse T, Fristoe N, Rhee S. How localized are age-related effects of neuropsychological measures? *Neuropsychology*. 1996;10:272–85.
60. Ribeiro IS, Almeida LS. Velocidade de Processamento da Informação na Definição e Avaliação da Inteligência. *Psicol Teor e Pesqui*. 2005;21(1):1–5.
61. Magill, R. A. Aprendizagem motora: conceitos e aplicações. 5. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 2000.
62. Manschreck TC, Chun J, Merrill AM, Maher BA, Boshes RA, Glatt SJ, et al. Impaired motor performance in adolescents at familial high-risk for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;168(1–2):44–9.
63. Boff C. Uma revisão da literatura acerca do teste de retenção visual de Benton (BVRT) e habilidades neuropsicológicas avaliadas. 2011.
64. Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11:231–9.
65. Couture SM, Penn DL, Roberts DL. The Functional Significance of Social Cognition in Schizophrenia: A Review. *Schizophr Bull*. 2006;32(S1):S44–63.
66. Savla GN, Vella L, Armstrong CC, Penn DL, Twamley EW. Deficits in Domains of Social Cognition in Schizophrenia : A Meta-Analysis of the Empirical Evidence. *Schizophr Bull*. 2013;39(5):979–92.
67. Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur C, et al. Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. 2008;34(6):1211–20.
68. Penn DL, Sanna LJ, Roberts L. Social Cognition in Schizophrenia: An Overview. *Schizophr Bull*. 2008;34(3):408–11.
69. Lavoie M-A, Plana I, Lacroix JB, Godmaire-Duhaime F, Jackson PL, Achim

- AM. Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2013;209:129–35.
70. Czepielewski LS, Alliende LM, Castañeda CP, Castro M, Guinjoan SM, Massuda R, et al. Effects of socioeconomic status in cognition of people with schizophrenia : results from a Latin American collaboration network with 1175 subjects. *Psychol Med.* 2021;1–12.
71. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive Deficit in Schizophrenia: A Quantitative Review of the Evidence. *Neuropsychology.* 1998;12(3):426–45.
72. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry.* 2012;(12):64.
73. Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychol Rev.* 2018;28(4):509–33.
74. Purdon SE, Jones BDW, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, et al. ridol. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(3):249–58.
75. Hoy KE, Coyle H, Gainsford K, Hill AT, Bailey NW, Fitzgerald PB. Investigating neurophysiological markers of impaired cognition in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2021;233:34–43.
76. Keefe RSE, Harvey PD. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(213):11–37.
77. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive Impairment in Schizophrenia and Affective Psychoses: Implications for DSM-V Criteria and Beyond. *Schizophr Bull.* 2010;36(1):36–42.
78. Harvey PD, Parrella M, White L, Mohs RC, Davidson M, Davis KL. Convergence of cognitive and adpatative decline in late-life schizophrenia. *Schizophr Res.* 1999;35:77–84.
79. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res.* 2004 Dec;72(1):41–51.
80. Keefe RSE, Eesley CE, Poe MP. Defining a Cognitive Function Decrement in Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2005;57:688–91.

81. Green MF, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res.* 2014;1:e1–9.
82. Kahn R, Keefe RSE. Schizophrenia Is a Cognitive Illness: Time for a Change in Focus. *JAMA psychiatry.* 2013;70(10):1107–12.
83. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology.* 1998;12(3):426–45.
84. Bowie CR, Harvey PD. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2006;2(4):531–6.
85. Bourne C, Aydemir O, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JTO, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;128(3):149–62.
86. Stefanopoulou E, Manoharan A, Landau S, Geddes JR, Goodwin GUY, Frangou S. Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia : A meta-analysis. *Int Rev Psychiatry.* 2009;21(4):336–56.
87. Knowles EEM, David AS, Reichenberg A. Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *Am J Psychiatry.* 2010;167:828–35.
88. Walther S, Strik W. Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2012;66(2):77–92.
89. Keefe RSE, Fox KH, Harvey PD, Cucchiari J, Siu C, Loebel A. Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophr Res.* 2011;125(2–3):161–8.
90. Hill SK, Harris MSH, Herbener ES, Pavuluri M, Sweeney JA. Neurocognitive Allied Phenotypes for Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull.* 2008;34(4):743–59.
91. Nieto RG, Castellanos FX. A Meta-Analysis of Neuropsychological Functioning in Patients with Early Onset Schizophrenia and Pediatric Bipolar Disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2011;40(2):166–280.
92. Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Del Mar Bonnin C, Torres I, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: Treatment and prevention strategies.

- Int J Neuropsychopharmacol. 2017;20(8):670–80.
93. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes B, Engh JA, Færden A, et al. Neurocognitive Dysfunction in Bipolar and Schizophrenia Spectrum Disorders Depends on History of Psychosis Rather Than Diagnostic Group. *Schizophr Bull.* 2011;37(1):73–83.
  94. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-episode Bipolar Disorder: Comparison with First-episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull.* 2015;41(5):1095–104.
  95. Lee RSC, Hermens DF, Scott J, Redoblado-Hodge MA, Naismith SL, Lagopoulos J, et al. A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders. *J Psychiatr Res J.* 2014;57:1–11.
  96. Bora E. A comparative meta-analysis of neurocognition in first-degree relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* 2017;45:121–8.
  97. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Ilerisoy H, Aldemir E, Alkan M. Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2008;161:318–24.
  98. Lynham AJ, Hubbard L, Tansey KE, Hamshere ML, Legge SE, Owen MJ, et al. Examining cognition across the bipolar/ schizophrenia diagnostic spectrum. *J Psychiatry Neurosci.* 2018;43(4):245–53.
  99. Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch S j. H, Appels MCM, Kahn R. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 71. 2004;71:285–95.
  100. Snitz BE, Macdonaldc III AW, Carter CS. Cognitive Deficits in Unaffected First-Degree Relatives of Schizophrenia Patients: A Meta-analytic Review of Putative Endophenotypes. *Schizophr Bull.* 2006;32(1):179–94.
  101. Bora E, Lin A, Wood SJ, Yung AR, MCGorry PD, Pantelis C. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130(1):1–15.
  102. Jameson KG, Nasrallah HA, Northern TG, Welge JA. Executive function impairment in first-degree relatives of persons with schizophrenia : A meta-

- analysis of controlled studies. *Asian J Psychiatr.* 2011;4(2):96–9.
103. Fuller R, Nopoulos P, Arndt S, Leary DO, Ho B, Andreasen NC. Longitudinal Assessment of Premorbid Cognitive Functioning in Patients With Schizophrenia Through Examination of Standardized Scholastic Test Performance. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1183–9.
  104. Brekke JS, Hoe M, Long J, Green MF. How Neurocognition and Social Cognition Influence Functional Change During Community-Based Psychosocial Rehabilitation for Individuals with Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2007;33(5):1247–56.
  105. Corigliano V, Carolis A De, Trovini G, Dehning J, Di Pietro S, Curto M, et al. Neurocognition in schizophrenia: From prodrome to multi-episode illness. *Psychiatry Res.* 2014;220(1–2):129–34.
  106. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone S V, Seidman LJ. Neurocognition in First-Episode Schizophrenia: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology.* 2009;23(3):315–36.
  107. Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009;195:286–93.
  108. Milev P, Ho B, Arndt S, Andreasen NC. Predictive Values of Neurocognition and Negative Symptoms on Functional Outcome in Schizophrenia: A Longitudinal First-Episode Study With 7-Year Follow-Up. *Am J Psychiatry.* 2005;162(12):495–506.
  109. Aleman A, Hijman R, Haan EHF De, Kahn RS. Memory Impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1358–66.
  110. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(5):532–42.
  111. Nuechterlein KH, Green MF, Calkins ME, Greenwood TA, Gur RE, Gur RC, et al. Attention/vigilance in schizophrenia: performance results from a large multi-site study of the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS). *Schizophr Res.* 2015 Apr;163:38–46.
  112. Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L, Edman G, Farde L. Meta-analysis

- of cognitive performance in drug-naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014 Sep;158(1–3):156–62.
113. Wobrock T, Ecker UKH, Scherk H, Schneider-Axmann T, Falkai P, Gruber O. Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10(4):442–51.
  114. Brébion G, David AS, Bressan RA, Pilowsky LS. Role of processing speed and depressed mood on encoding , storage , and retrieval memory functions in patients diagnosed with schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007;13:99–107.
  115. Kohler CG, Walker JB, Martin EA, Healey KM, Moberg PJ. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull.* 2010 Sep;36(5):1009–19.
  116. Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J, Engeland H Van. Theory of mind in schizophrenia: Meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2007;191:5–13.
  117. Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia : current evidence and future directions. *World Psychiatry.* 2019;18(2):146–61.
  118. Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, Delisi LE. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005;78:27–34.
  119. Rund BR, Melle I, Friis S, Johannessen JO, Larsen TK, Modboe LJ, et al. The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophr Res.* 2007;91:132–40.
  120. Sponheim SR, Jung RE, Seidman LJ, Mesholam-Gately RI, Manoach DS, O’Leary DS, et al. Cognitive deficits in recent-onset and chronic schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2010;44(7):421–8.
  121. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry.* 1996;153(3):321–30.
  122. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mint J. Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring the "Right Stuff "? *Schizophr Bull.* 2000;26(1):119–36.

123. Fett AJ, Viechtbauer W, Dominguez M, Penn DL, Os J Van, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):573–88.
124. Kuswanto C, Chin R, Sum MY, Sengupta S, Fagiolini A, McIntyre RS, et al. Shared and divergent neurocognitive impairments in adult patients with schizophrenia and bipolar disorder : Whither the evidence? *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;61:66–89.
125. Kern RS, Gold JM, Dickinson D, Green MF, Nuechterlein KH, Baade LE, et al. The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: Results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Schizophr Res.* 2011;126(1–3):124–31.
126. Ichikawa J, Dai J, O’Laughlin IA, Fowler WL, Meltzer HY. Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum. *Neuropsychopharmacology.* 2002;26(3):325–39.
127. Shirazi-Southall S, Rodriguez DE, Nomikos GG. Effects of Typical and Atypical Antipsychotics and Receptor Selective Compounds on Acetylcholine Efflux in the Hippocampus of the Rat. *Neuropsychopharmacology.* 2002;26:583–94.
128. Navarro-Lobato I, Masmudi-Martín M, López-Aranda MF, López-Téllez JF, Khan ZU. A correlation of haloperidol-induced cognitive deficit with dysfunctional dopamine receptor activity in nonhuman primate. *Open Access Anim Physiol.* 2010;2:1–8.
129. Kuroki T, Meltzer HY, Ichikawa J. Effects of Antipsychotic Drugs on Extracellular Dopamine Levels in Rat Medial Prefrontal Cortex and Nucleus Accumbens. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;288(2):774–81.
130. Young JW, Powell SB, Risbrough V, Marston HM, Geyer MA. Using the MATRICS to guide development of a preclinical cognitive test battery for research in schizophrenia. *Pharmacol Ther.* 2009;122(2):150–202.
131. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in

- patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(6):1018–28.
132. Harvey PD, Green MF, McGurk SR, Meltzer HY. Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: A large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;169(3–4):404–11.
  133. Harvey PD, Patterson TL, Potter LS, Zhong K, Brecher M. Improvement in social competence with short-term atypical antipsychotic treatment: A randomized, double-blind comparison of quetiapine versus risperidone for social competence, social cognition, and neuropsychological functioning. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1918–25.
  134. Harvey PD, Siu CO, Hsu J, Cucchiaro J, Maruff P, Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: A short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Nov;23(11):1373–82.
  135. Keefe RSE, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, et al. Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry*. 2006 Jan;59(2):97–105.
  136. Keefe RSE, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, et al. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: A randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry*. 2004 Jun;161(6):985–95.
  137. Honey GD, Bullmore ET, Soni W, Varatheesan M, Williams SCR, Sharma T. Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(23):13432–7.
  138. McGuire P, Howes OD, Stone J, Fusar-Poli P. Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(2):91–8.
  139. Kuroki T, Nakahara T. Pharmacological Basis for the Neurocognitive Effect of Atypical Antipsychotic Drugs. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2010;8(1):10–



- 20.
140. Lahti AC, Holcomb HH, Weiler MA, Medoff DR, Frey KN, Hardin M, et al. Clozapine but not haloperidol re-establishes normal task-activated rCBF patterns in schizophrenia within the anterior cingulate cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:171–8.
141. Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 1999;25(2):201–22.
142. Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*. 2004 May;55(10):1013–22.
143. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev Bras Fisioter*. 2007;11(1):83–9.
144. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Editora do Ministé.
145. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: Checklist and explanations. *Ann Intern Med*. 2015;162(11):777–84.
146. Hedges L V. Meta-Analysis. *J Educ Stat*. 1992;17(4):279–96.
147. Whitehead A. Meta-analysis of controlled clinical trials. Chichester: John Wiley & Sons, 2002. 336p. 2002. 336p p.
148. Debiasi M. Inibidores da via HER2 no tratamento do câncer de mama inicial e localmente avançado: uma metanálise em rede. Vol. 2. 2016.
149. Leucht S, Chaimani A, Cipriani AS, Davis JM, Furukawa TA, Salanti G. Network meta-analyses should be the highest level of evidence in treatment guidelines. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266(6):477–80.
150. Callegari-Jacques, Sidia M. Bioestatística: princípios e aplicações. Porto

- Alegre: ARTMED, 2003. 2003;
151. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. [Internet]. 2011. Available from: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org)
  152. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6. Cochrane. 2021;
  153. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J. Assessing Heterogeneity in Meta-Analysis : Q Statistic or  $I^2$  Index? *Psychol Methods*. 2006;11(2):193–206.
  154. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539–58.
  155. Neupane B, Richer D, Bonner AJ, Kibret T. Network Meta-Analysis Using R : A Review of Currently Available Automated Packages. *PLoS One*. 2014;9(12):1–17.
  156. Tonin FS, Rotta I, Mendes AM, Pontarolo R. Network meta-analysis : a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharm Pract (Granada)*. 2017;15(1):943.
  157. Chaimani A, Caldwell DM, Li T, Higgins JPT, Salanti G. Chapter 11: Undertaking network meta- analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version. 2021;2.
  158. Dias S, Sutton AJ, Ades AE, Welton NJ. Evidence synthesis for decision making 2: A generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Decis Mak*. 2013;33(5):607–17.
  159. Tobías A, Catalá-López F, Roqué M. Desarrollo de una hoja excel para metaanálisis de comparaciones indirectas y mixtas. *Rev Esp Salud Publica*. 2014;88(1):1–9.
  160. Uma breve introdução à estatística bayesiana aplicada ao melhoramento

- genético animal /Vivian Dagnesi Timpani, Thialla Emille Costa do Nascimento. – Belém, PA : Embrapa Amazônia Oriental, 2015.
161. FARIA CU de, MAGNABOSCO C de U, REYES A de los, LÔBO RB., BEZERRA LAF. Inferência bayesiana e sua aplicação na avaliação genética de bovinos da raça. *Ciência Anim Bras.* 2007;8(1):75–86.
  162. Smith T, Spiegelhalter D, A T. Bayesian approaches to random-effects meta-analysis: A comparative study. *Stat Med.* 1995;414:2685–99.
  163. Tonin FS. Avaliação do uso das meta-análises em rede e sua importância para a prática clínica. 2019.
  164. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Methods.* 2012;2(2):80–97.
  165. Catalá-López F, Tobías A. Síntesis de la evidencia clínica y metaanálisis en red con comparaciones indirectas: clinical evidence synthesis and network meta-analysis with indirect-treatment comparisons. *Med Clin (Barc).* 2013;140(4):182–7.
  166. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50:683–91.
  167. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med.* 2010;29(7–8):932–44.
  168. Rouse B, Chaimani A, Li T. Network Meta-Analysis: An Introduction for Clinicians. *Intern Emerg Med.* 2017;12(1):103–11.
  169. Donegan S, Welton NJ, Tudur Smith C, D’Alessandro U, Dias S. Network meta-analysis including treatment by covariate interactions: Consistency can vary across covariate values. *Res Synth Methods.* 2017;8(4):485–95.
  170. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. A Generalized Linear Modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. 2013. Available from: <http://nicedsu.org.uk>
  171. Spiegel DR, Best N, Carlin B, Van Der Linde A. Bayesian measures of model

- complexity and fit. *J R Stat Soc.* 2002;54(4):583–639.
172. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JPA. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(2):163–71.
173. Rodrigues CL, Ziegelmann PK. Metanálise: um guia prático. *Rev HCPA.* 2010;30(4):437–47.
174. Mancuso ACB. Métodos Bayesianos em Metanálise. 2010.

## 8. ANEXO 1 – MÉTODOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISES

### 8.1. REVISÃO SISTEMÁTICA

Esta revisão sistemática seguiu as orientações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (1) e das “Diretrizes metodológicas de elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados” do Ministério da Saúde (2).

#### 8.1.1. Questão de pesquisa

Esta revisão sistemática teve como questão de pesquisa “a comparação entre os efeitos individuais dos antipsicóticos no desempenho cognitivo de indivíduos com transtornos psicóticos a partir da elaboração de metanálises convencionais e metanálises em rede de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos”. A questão de pesquisa foi estruturada segundo o acrônimo PICOS (2), conforme abaixo:

- *Population* (população): indivíduos com transtornos psicóticos
- *Intervention* (intervenção): antipsicóticos
- *Comparisons* (comparações): rede de comparações entre antipsicóticos
- *Outcome* (desfecho): desfechos cognitivos
- *Study design* (desenho do estudo): metanálises em rede de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos

#### 8.1.2. Critérios de elegibilidade dos estudos

Critérios de elegibilidade relacionados ao delineamento e à duração do estudo:

- Ensaios clínicos randomizados duplo-cegos com duração mínima de 3 semanas<sup>37</sup>.

---

<sup>37</sup> Este critério foi adotado conforme dados da literatura. Revisão publicada em 2001 no *American Journal of Psychiatry* (24) afirmou que estudos com 4 semanas de seguimento (*follow-up*) são capazes

Critérios de elegibilidade relacionados à intervenção:

- Estudos que compararam dois ou mais antipsicóticos em monoterapia ou antipsicótico em monoterapia versus placebo<sup>38</sup>;
- Estudos que utilizaram antipsicóticos por via de administração oral<sup>39</sup>.

Critérios de elegibilidade relacionados à população em estudo:

- Indivíduos na faixa etária entre 16 e 65 anos;
- Indivíduos diagnosticados com transtornos psicóticos (esquizofrenia e transtornos relacionados, transtorno do humor bipolar com sintomas psicóticos e depressão com sintomas psicóticos<sup>40</sup>
- Ausência de comorbidades neuropsiquiátricas, como Transtornos do Desenvolvimento Intelectual, Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e quadros demenciais;
- Ausência de Transtorno por Uso de Substâncias (TUS) em mais de 50% da amostra do estudo<sup>41</sup>.

Critérios de elegibilidade relacionados ao desfecho:

- Estudos que avaliaram a performance cognitiva através de testes neuropsicológicos<sup>42</sup>.

Critérios de elegibilidade relacionados ao artigo:

---

de apresentar efeito significativo dos antipsicóticos na performance cognitiva de pacientes com esquizofrenia. Contudo, recentemente, ensaios clínicos randomizados com *follow-up* de 3 semanas já tem apresentado associação significativa entre o efeito desses medicamentos e desfechos cognitivos (25).

<sup>38</sup> Não houve restrições quanto à classe de antipsicótico utilizado.

<sup>39</sup> Antipsicóticos orais e antipsicóticos injetáveis apresentam diferenças farmacocinéticas significativas (26), o que dificulta a comparação direta entre seus feitos. Foram incluídos, portanto, apenas antipsicóticos orais.

<sup>40</sup> Foram considerados os diagnósticos estabelecidos conforme os DSM-III, DSM-IV ou DSM-5.

<sup>41</sup> Frente à significativa sobreposição entre os transtornos psicóticos e o transtorno por uso de substâncias, foram excluídos apenas ensaios clínicos em que a maior parte de sua amostra ( $\geq 50\%$ ) apresentava transtorno por uso de substância como comorbidade psiquiátrica.

<sup>42</sup> Nesta fase, não houve restrições quanto ao tipo de teste neurocognitivo aplicado no estudo.

- Manuscritos publicados em língua inglesa, portuguesa ou espanhola.

### 8.1.3. Critérios de exclusão dos estudos

Todos os estudos que não respeitaram os critérios de elegibilidade foram excluídos da revisão sistemática. Cabe, porém, ressaltar, os seguintes critérios de exclusão:

Critérios de exclusão relacionados ao delineamento e à duração do estudo:

- Ensaios clínicos randomizados *open-label*, ensaios clínicos não randomizados, ensaios com duração (seguimento) menor de 3 semanas.

Critérios de exclusão relacionados à intervenção:

- Estudos de co-intervenção terapêutica (associação entre antipsicóticos e psicoterapias ou antipsicóticos e outros psicofármacos);
- Estudos de terapia adjuvante (associação entre dois antipsicóticos);
- Estudos de comparação entre diferentes doses (estudos de avaliação de redução de dose) ou entre vias de administração de um mesmo antipsicótico;
- Estudos sem avaliação do efeito individual dos antipsicóticos testados.

Critérios de exclusão relacionados à população em estudo:

- Indivíduos em uso concomitante de outros psicotrópicos;

Critérios de exclusão relacionados ao desfecho:

- Estudos com avaliação cognitiva por aplicação de escalas ou questionários, ou aplicação de testes de funcionamento intelectual (QI).

### 8.1.4. Justificativa para a revisão sistemática e metanálises prévias

Após revisão preliminar, não foram encontradas metanálises sobre o efeito dos antipsicóticos na performance cognitiva de indivíduos com transtornos psicóticos no geral, tendo sido identificadas apenas nove metanálises específicas em esquizofrenia.

Destas, apenas duas utilizaram análises em rede e nenhuma restringiu suas análises a ensaios clínicos randomizados duplo-cegos.

Seguem abaixo as nove metanálises encontradas na revisão preliminar:

Metanálises clássicas:

- *A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book* (Mishara and Goldberg, 2004) (3);
- *A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: Dose effects and comparison to practice effects* (Woodward et al., 2007) (4);
- *A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia* (Woodward et al., 2005) (5);
- *Antipsychotic effects on cognition in schizophrenia: A meta-analysis of randomised controlled trials* (Guilera G et al., 2009) (6);
- *Comparing the effect of the subcategories of atypical antipsychotic medications on cognition in schizophrenia using a meta-analytic approach* (Clissold and Crowe, 2018) (7);
- *The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis* (Keefe et al., 1999) (8);
- *The impact of atypical antipsychotic medications on long-term memory dysfunction in schizophrenia spectrum disorder: a quantitative review* (Thornton et al., 2006) (9).

Metanálises em rede:

- *Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: A network meta-analysis* (Désaméricq et al., 2014) (10);
- *Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia - a meta-analysis of randomized clinical trials* (Nielsen et al., 2015) (11).



### 8.1.5. Protocolo da revisão sistemática

A documentação da revisão sistemática foi realizada no PROSPERO, uma plataforma internacional de registro prospectivo de revisões sistemáticas. Número do registro: CRD42019142330.

### 8.1.6. Termos e estratégias de busca

A busca por potenciais estudos elegíveis foi realizada em três base de dados: MEDLINE (Pubmed), Web of Science e EMBASE. Foram incluídos todos os estudos publicados até 31 de março de 2018. Uma busca de atualização foi realizada em 31 de março de 2019, considerando os mesmos bancos de dados e as mesmas estratégias de pesquisa.

Foi utilizado um extenso número de termos de busca (filtros) sobre a questão de pesquisa (vide seção 7.1.6.). Os termos gerais foram inicialmente definidos pelos pesquisadores e, após, o maior número de sinônimos foi incluído na busca. Os termos sinônimos foram identificados através das ferramentas “*Mesh Terms*” (Pubmed) e “*Emtree*” (EMBASE), além do conhecimento prévio da equipe sobre o tema.

Cabe a ressalva de que a base de dados Medline conta com a estratégia de “*Medical Subject Headings*” (MeSH), em que, através do uso do “[Mesh]” nos termos axiais, é possível incluir – de forma automática - os artigos indexados por termos sinônimos. Essa estratégia aumenta a sensibilidade da revisão e, por isso, foi utilizada neste trabalho. Contudo, em virtude deste instrumento depender da catalogação bibliográfica da base de dados, a estratégia pode não incluir os estudos publicados muito recentemente. Por isso, além do uso do “[Mesh]”, todos os sinônimos foram descritos individualmente. Os termos gerais utilizados estão descritos abaixo, organizados conforme o acrônimo PICOS (modificado) (2):

- **Population** (população): *schizophrenia, psychosis, mood disorder, bipolar disorder*;
- **Intervention** (intervenção): *antipsychotic*<sup>43</sup>;

---

<sup>43</sup> Os nomes específicos dos antipsicóticos também foram utilizados como termos de busca, conforme descrito a seguir

- **Outcome** (desfecho): *cognition, neuropsychology, memory, attention, working memory, executive function;*
- **Study design** (desenho do estudo): *randomized controlled trial.*

Abaixo, seguem as estratégias utilizadas em cada banco de dados. De forma geral, os termos axiais e seus sinônimos foram agrupados, entre si, pelo operador booleano “OR” e os diferentes termos axiais foram agrupados, entre si, pelo operador booleano “AND”.

#### 8.1.6.1. *Termos e estratégias de busca usadas do Pubmed*

(antipsychotic[Mesh] OR antipsychotic OR antipsychotics OR neuroleptic OR neuroleptics OR aripiprazole[Mesh] OR aripiprazole OR amisulpride[Mesh] OR amisulpride OR benperidol[Mesh] OR benperidol OR asenapine[Mesh] OR asenapine OR blonanserin[Mesh] OR blonanserin OR brexpiprazole[Mesh] OR brexpiprazole OR chlorpromazine[Mesh] OR chlorpromazine OR clozapine[Mesh] OR clozapine OR cariprazine[Mesh] OR cariprazine OR clopenthixol[Mesh] OR clopenthixol OR denzapine[Mesh] OR denzapine OR fluanxol[Mesh] OR fluanxol OR fluphenazine[Mesh] OR fluphenazine OR flupenthixol[Mesh] OR flupenthixol OR haldol OR haloperidol[Mesh] OR haloperidol OR iloperidone[Mesh] OR iloperidone OR levomepromazine[Mesh] OR levomepromazine OR lurasidone[Mesh] OR lurasidone OR olanzapine[Mesh] OR olanzapine OR pimozide[Mesh] OR pimozide OR pimavanserin[Mesh] OR pimavanserin OR paliperidone[Mesh] OR paliperidone OR pericyazine[Mesh] OR pericyazine OR perphenazine[Mesh] OR perphenazine OR pipotiazine[Mesh] OR pipotiazine OR prochlorperazine[Mesh] OR prochlorperazine OR promazine[Mesh] OR promazine OR quetiapine[Mesh] OR quetiapine OR risperidone[Mesh] OR risperidone OR sulpiride[Mesh] OR sulpiride OR sultopride[Mesh] OR sultopride OR leuprolide[Mesh] OR leuprolide OR trifluoperazine[Mesh] OR trifluoperazine OR thiothixene[Mesh] OR thiothexene OR zuclopenthixol[Mesh] OR zuclopenthixol OR ziprasidone[Mesh] OR ziprasidone OR zotepine[Mesh] OR zotepine) AND (cognition[Mesh] OR cognition OR neuropsychology[Mesh] OR neuropsychology OR "executive function"[Mesh] OR "executive function" OR "executive functions" OR "inhibitory control" OR "cognitive

flexibility" OR "self control" OR "self monitoring" OR "self regulation" OR attention[Mesh] OR attention OR memory[Mesh] OR memory OR "episodic memory" OR "semantic memory" OR "prosodic memory" OR "working memory"[Mesh] OR working memory) AND ("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR "drug therapy"[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) AND (Schizophrenia OR Schizophrenia[Mesh] OR Schizophrenias OR "Schizophrenic Disorders" OR "Disorder, Schizophrenic" OR "Disorders, Schizophrenic" OR "Schizophrenic Disorder" OR "Dementia Praecox" OR "Disorder, Paranoid" OR "Disorders, Paranoid" OR "Paranoid Disorder" OR "Psychoses, Paranoid" OR "Paranoid Psychoses" OR "Paranoia" OR "Paranoid Schizophrenias" OR "Schizophrenias, Paranoid" OR "Paranoid Schizophrenia" OR "Delusional Disorder" OR "Delusional Disorders" OR "Disorder, Delusional" OR "Disorders, Delusional" OR Psychosis[Mesh] OR "Disorder, Psychotic" OR "Disorders, Psychotic" OR "Psychotic Disorder" OR "Psychosis" OR "Psychoses" OR "Schizoaffective Disorder" OR "Disorder, Schizoaffective" OR "Disorders, Schizoaffective" OR "Schizoaffective Disorders" OR "Schizophreniform Disorders" OR "Disorder, Schizophreniform" OR "Disorders, Schizophreniform" OR "Schizophreniform Disorder" OR "Psychosis, Brief Reactive" OR "Brief Reactive Psychoses" OR "Brief Reactive Psychosis" OR "Psychoses, Brief Reactive" OR "Reactive Psychoses, Brief" OR "Reactive Psychosis, Brief" OR "Mood Disorder" OR "Mood Disorders" OR "Mood Disorders"[Mesh] OR "Disorder, Mood" OR "Disorders, Mood" OR "Affective Disorders" OR "Affective Disorders"[Mesh] OR "Affective Disorder" OR "Disorder, Affective" OR "Disorders, Affective" OR "Psychoses, Affective" OR "Affective Psychoses" OR "Psychotic Affective Disorders" OR "Affective Disorder, Psychotic" OR "Disorder, Psychotic Affective" OR "Disorders, Psychotic Affective" OR "Psychotic Affective Disorder" OR "Psychotic Mood Disorders" OR "Mood Disorder, Psychotic" OR "Psychotic Mood Disorder" OR "Mood Disorders, Psychotic" OR "Depression, Reactive, Psychotic" OR "bipolar disorder" OR "bipolar disorder"[Mesh] OR "Disorder, Bipolar" OR "Psychosis, Manic-Depressive" OR "Psychosis, Manic Depressive" OR "Manic-Depressive Psychosis" OR "Manic Depressive Psychosis" OR "Affective Psychosis, Bipolar" OR "Bipolar Affective Psychosis" OR "Psychoses, Bipolar Affective" OR "Psychosis, Bipolar Affective" OR "Psychoses, Manic-Depressive" OR "Manic-Depressive Psychoses" OR "mania" OR "manias" OR "Psychoses, Manic Depressive" OR "Manic State" OR "Manic States" OR "State,

Manic” OR “States, Manic” OR “Depression, Bipolar” OR “Bipolar Depression” OR “Manic Disorder” OR “Disorder, Manic” OR “Manic Disorders”)

#### 8.1.6.2. *Termos e estratégias de busca usadas do Embase*

(antipsychotic OR antipsychotics OR neuroleptic OR neuroleptics OR aripiprazole OR amisulpride OR asenapine OR benperidol OR blonanserin OR brexpiprazole OR chlorpromazine OR clozapine OR cariprazine OR clopenthixol OR denzapine OR fenotiazina OR fluanaxol OR flupentixol OR fluphenazine OR flupentixol OR haldol OR haloperidol OR iloperidone OR levomepromazine OR lurasidone OR mosapramine OR olanzapine OR pimavanserin OR paliperidone OR pericyazine OR perospirone OR perphenazine OR pimozide OR pipotiazine OR prochlorperazine OR promazine OR quetiapine OR remoxipride OR risperidone OR sertindole OR sulpiride OR sultopride OR leuprolide OR trifluoperazine OR thiothixene OR thioridazine OR zuclopenthixol OR ziprasidone OR zotepine) AND ('cognition' OR 'neuropsychology' OR 'executive function' OR 'executive functions' OR 'inhibitory control' OR 'cognitive flexibility' OR 'self control' OR 'self monitoring' OR 'self regulation' OR 'attention' OR 'memory' OR 'working memory' OR 'episodic memory' OR 'semantic memory' OR 'prosodic memory') AND ('randomized controlled trial" OR 'controlled clinical trial' OR randomized OR placebo OR 'drug therapy' OR randomly OR trial OR groups) AND (schizophrenia OR schizophrenias OR 'schizophrenic disorders' OR 'disorder, schizophrenic' OR 'disorders, schizophrenic' OR 'schizophrenic disorder' OR 'dementia praecox' OR 'disorder, paranoid' OR 'disorders, paranoid' OR 'paranoid disorder' OR 'psychoses, paranoid' OR 'paranoid psychoses' OR 'paranoia' OR 'paranoias' OR 'paranoid schizophrenias' OR 'schizophrenias, paranoid' OR 'paranoid schizophrenia' OR 'delusional disorder' OR 'delusional disorders' OR 'disorder, delusional' OR 'disorders, delusional' OR 'disorder, psychotic' OR 'disorders, psychotic' OR 'psychotic disorder' OR 'psychosis' OR 'psychoses' OR 'schizoaffective disorder' OR 'disorder, schizoaffective' OR 'disorders, schizoaffective' OR 'schizoaffective disorders' OR 'schizophreniform disorders' OR 'disorder, schizophreniform' OR 'disorders, schizophreniform' OR 'schizophreniform disorder' OR 'psychosis, brief reactive' OR 'brief reactive psychoses' OR 'brief reactive psychosis' OR 'psychoses, brief reactive' OR 'reactive psychoses, brief' OR 'reactive psychosis, brief' OR 'mood disorder' OR

'mood disorders' OR 'disorder, mood' OR 'disorders, mood' OR 'affective disorders' OR 'affective disorder' OR 'disorder, affective' OR 'disorders, affective' OR 'psychoses, affective' OR 'affective psychoses' OR 'psychotic affective disorders' OR 'affective disorder, psychotic' OR 'disorder, psychotic affective' OR 'disorders, psychotic affective' OR 'psychotic affective disorder' OR 'psychotic mood disorders' OR 'mood disorder, psychotic' OR 'psychotic mood disorder' OR 'mood disorders, psychotic' OR 'depression, reactive, psychotic' OR 'bipolar disorder' OR 'disorder, bipolar' OR 'psychosis, manic-depressive' OR 'psychosis, manic depressive' OR 'manic-depressive psychosis' OR 'manic depressive psychosis' OR 'affective psychosis, bipolar' OR 'bipolar affective psychosis' OR 'psychoses, bipolar affective' OR 'psychosis, bipolar affective' OR 'psychoses, manic-depressive' OR 'manic-depressive psychoses' OR 'mania' OR 'manias' OR 'psychoses, manic depressive' OR 'manic state' OR 'manic states' OR 'state, manic' OR 'states, manic' OR 'depression, bipolar' OR 'bipolar depression' OR 'manic disorder' OR 'disorder, manic' OR 'manic disorders') AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim)<sup>44</sup>.

#### 8.1.6.3. *Termos e estratégias de busca usadas do Web of Science*

(antipsychotic OR antipsychotics OR neuroleptic OR neuroleptics OR aripiprazole OR amisulpride OR asenapine OR benperidol OR blonanserin OR brexpiprazole OR chlorpromazine OR clozapine OR cariprazine OR clopenthixol OR denzapine OR fenotiazina OR fluaxol OR flupentixol OR fluphenazine OR flupenthixol OR haldol OR haloperidol OR iloperidone OR levomepromazine OR lurasidone OR mosapramine OR olanzapine OR pimavanserin OR paliperidone OR pericyazine OR perospirone OR perphenazine OR pimozide OR pipotiazine OR prochlorperazine OR promazine OR quetiapine OR remoxipride OR risperidone OR sertindole OR sulpiride OR sultopride OR leuprolide OR trifluoperazine OR thiothixene OR thioridazine OR zuclopenthixol OR ziprasidone OR zotepine) AND TÓPICO: (cognition OR neuropsychology OR "executive function" OR "executive functions" OR "inhibitory control" OR "cognitive flexibility" OR "self control" OR "self monitoring" OR "self regulation" OR attention OR

---

<sup>44</sup> No banco de dados Embase, a busca restringiu seus resultados a manuscritos publicados em artigos científicos, editoriais, notas e letters. Essa estratégia permitiu a factibilidade da execução da busca, em que pese isso possa ser considerado um limitador metodológico da revisão sistemática.

memory OR "working memory" OR "episodic memory" OR "semantic memory" OR "prosodic memory") AND TÓPICO: (randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR placebo OR drug therapy OR randomly OR trial) AND TÓPICO: (Schizophrenia OR Schizophrenias OR "Schizophrenic Disorders" OR "Disorder, Schizophrenic" OR "Disorders, Schizophrenic" OR "Schizophrenic Disorder" OR "Dementia Praecox" OR "Disorder, Paranoid" OR "Disorders, Paranoid" OR "Paranoid Disorder" OR "Psychoses, Paranoid" OR "Paranoid Psychoses" OR "Paranoia" OR "Paranoias" OR "Paranoid Schizophrenias" OR "Schizophrenias, Paranoid" OR "Paranoid Schizophrenia" OR "Delusional Disorder" OR "Delusional Disorders" OR "Disorder, Delusional" OR "Disorders, Delusional" OR "Disorder, Psychotic" OR "Disorders, Psychotic" OR "Psychotic Disorder" OR "Psychosis" OR "Psychoses" OR "Schizoaffective Disorder" OR "Disorder, Schizoaffective" OR "Disorders, Schizoaffective" OR "Schizoaffective Disorders" OR "Schizophreniform Disorders" OR "Disorder, Schizophreniform" OR "Disorders, Schizophreniform" OR "Schizophreniform Disorder" OR "Psychosis, Brief Reactive" OR "Brief Reactive Psychoses" OR "Brief Reactive Psychosis" OR "Psychoses, Brief Reactive" OR "Reactive Psychoses, Brief" OR "Reactive Psychosis, Brief" OR "Mood Disorder" OR "Mood Disorders" OR "Disorder, Mood" OR "Disorders, Mood" OR "Affective Disorders" OR "Affective Disorder" OR "Disorder, Affective" OR "Disorders, Affective" OR "Psychoses, Affective" OR "Affective Psychoses" OR "Psychotic Affective Disorders" OR "Affective Disorder, Psychotic" OR "Disorder, Psychotic Affective" OR "Disorders, Psychotic Affective" OR "Psychotic Affective Disorder" OR "Psychotic Mood Disorders" OR "Mood Disorder, Psychotic" OR "Psychotic Mood Disorder" OR "Mood Disorders, Psychotic" OR "Depression, Reactive, Psychotic" OR "bipolar disorder" OR "Disorder, Bipolar" OR "Psychosis, Manic-Depressive" OR "Psychosis, Manic Depressive" OR "Manic-Depressive Psychosis" OR "Manic Depressive Psychosis" OR "Affective Psychosis, Bipolar" OR "Bipolar Affective Psychosis" OR "Psychoses, Bipolar Affective" OR "Psychosis, Bipolar Affective" OR "Psychoses, Manic-Depressive" OR "Manic-Depressive Psychoses" OR "mania" OR "manias" OR "Psychoses, Manic Depressive" OR "Manic State" OR "Manic States" OR "State, Manic" OR "States, Manic" OR "Depression, Bipolar" OR "Bipolar Depression" OR "Manic Disorder" OR "Disorder, Manic" OR "Manic Disorders")

#### 8.1.6.4. *Histórico da busca inicial*

Segue abaixo o número de resultados encontrados em cada banco de dados:

- MEDLINE (via Pubmed): 4.133
- EMBASE: 6.484
- Web of Science: 1.677

A exclusão dos itens duplicados foi realizada por meio do programa *Endnote X7*, software de gerenciamento de referências bibliográficas, e pela leitura direta dos títulos de cada estudo.

#### 8.1.6.5. *Histórico da busca de atualização*

A busca de atualização foi realizada em 31 de março de 2019. Segue abaixo o número de resultados encontrados em cada banco de dados:

- MEDLINE (via Pubmed): 246
- EMBASE: 553
- Web of Science: 111

Após a exclusão dos resultados duplicados, 736 referências permaneceram para análise.

#### 8.1.6.6. *Estratégias adicionais de busca*

Além da busca inicial nos bancos de dados, outras duas estratégias foram adotadas:

- *Backward reference searching*: identificação e análise das referências dos artigos selecionados na fase de elegibilidade;
- Leitura das metanálises e revisões sistemáticas previamente publicadas sobre o tema.

Por meio das estratégias adicionais, apenas 7 novas referências foram encontradas. Os fluxogramas da seleção completa dos artigos (*flowcharts*) encontram-se disponíveis na seção *Resultados* dos artigos 1 e 2 desta tese.

### 8.1.7. Seleção dos estudos

#### 8.1.7.1. *Triagem dos artigos pela leitura de títulos e resumos (screening phase)*

Nesta etapa, dois autores leram e selecionaram, de forma independente, as 9.684 citações encontradas (títulos + resumo). Após, havendo resultados incongruentes entre os dois primeiros investigadores, um terceiro autor avaliou o respectivo título/ resumo, também de forma independente, classificando-o como “incluído” ou “excluído”.

#### 8.1.7.2. *Triagem dos artigos pela leitura completa dos artigos (eligibility phase)*

238 artigos foram selecionados a *eligibility phase*. Nesta fase, dois autores leram os manuscritos integralmente, também de forma independente, selecionando-os conforme os critérios de inclusão. Os resultados divergentes foram avaliados por um terceiro autor.

### 8.1.8. Extração dos dados dos artigos selecionados

Após as etapas de screening e elegibilidade, 54 artigos foram selecionados à extração de dados. A extração de dados foi executada em duas etapas: a) confecção da tabela de extração de dados clínicos e metodológicos (Anexo 3) e b) confecção das tabelas de extração de dados para metanálise (1 tabela para cada domínio cognitivo). As tabelas foram elaboradas pela equipe e preenchidas por dois investigadores independentes; na presença de discordâncias, a dupla de investigadores discutiu sobre elas, chegando a um consenso final. Seguem na Tabela 9 as variáveis da tabela de extração de dados clínicos e metodológicos (divididos por colunas) e na Tabela 10 as variáveis da tabela de extração de dados para a metanálise.



*Tabela 9. Variáveis incluídas na tabela de extração de dados clínicos e metodológicos*

Dados gerais do estudo
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nome do artigo;</li> <li>- Revista científica em que o estudo foi publicado;</li> <li>- Ano de publicação;</li> <li>- Primeiro autor do manuscrito (sobrenome e iniciais);</li> <li>- Número de registro do estudo (quando disponível);</li> <li>- Número de centros de aplicação (estudo unicêntrico ou multicêntrico);</li> <li>- País de origem;</li> <li>- Período de execução do projeto;</li> <li>- Período de seguimento dos pacientes (<i>follow-up</i>);</li> <li>- Estudo patrocinado por indústria farmacêutica (sim/ não);</li> <li>- Resultados analisados por intenção de tratar (ITT) ou por protocolo (PP).</li> </ul>
Dados sobre a população e a doença
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Número total de pacientes incluídos no ensaio clínico;</li> <li>- Número de pacientes que efetivamente entraram na testagem cognitiva;</li> <li>- Diagnóstico dos pacientes e nome da ferramenta diagnóstica;</li> <li>- Número de pacientes diagnosticados com esquizofrenia, número de pacientes diagnosticados com transtorno esquizotípico, número de pacientes diagnosticados com transtorno esquizofreniforme, número de pacientes diagnosticados com transtorno bipolar;</li> <li>- Idade dos pacientes (média da amostra e intervalo);</li> <li>- Percentual de homens e mulheres;</li> <li>- Etnia (número total de indivíduos);</li> <li>- Paciente em primeiro episódio psicótico ou paciente crônico (primeiro episódio/ crônico);</li> <li>- Paciente refratário aos tratamentos usuais (sim/ não);</li> <li>- Paciente em fase estável ou aguda da doença (estável/ aguda);</li> <li>- Presença de comorbidades psiquiátricas (nome);</li> </ul>

- Presença de abuso de substâncias (sim/ não) e percentual da amostra com abuso de substância);
- Paciente hospitalizados ou ambulatoriais (*inpatients/ outpatients*);
- Escores PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) total, positivo, negativo e geral no início e no final do estudo (média), escore CGI-S (*Clinical Global Impression – severity*) no início e no final do estudo (média), escore BPRS (*Brief Psychiatry Rating Scale*) no início e no fim do estudo (média);
- Tempo total de doença (meses);
- Idade de início da doença (média);
- Escolaridade (número de anos de estudo);
- História de uso prévio de antipsicóticos (sim/ não);
- História prévia de hospitalização psiquiátrica (sim/ não);
- História de eletroconvulsoterapia (ECT) nos três meses anteriores ao início do estudo.

#### Dados sobre a intervenção

- Nome dos antipsicóticos em estudo (ou placebo);
- Período de *washout* (em semanas) entre o último antipsicótico utilizado pelo paciente e o início do fármaco em estudo;
- Dose diária média do antipsicótico;
- Uso do antipsicótico em dose flexível ou fixa (flexível/ fixa).

#### Dados sobre o desfecho

- Domínios cognitivos avaliados;
- Testes neuropsicológicos aplicados.

#### Outros dados

- Presença de controles saudáveis (sim/ não) e características do grupo controle (número total de indivíduos, total de homens/ mulheres, idade média);
- Uso concomitante de anticolinérgicos durante o estudo (sim/ não), uso concomitante de estabilizadores de humor durante o estudo (sim/ não), uso concomitante de benzodiazepínicos durante o estudo (sim/ não), nome de outros psicofármacos utilizados concomitantemente durante o estudo.

*Tabela 10. Variáveis extraídas dos estudos individuais para análise estatística*

---

Resultados (médias e desvios-padrões) dos testes neuropsicológicos aplicados em cada braço do estudo, no início (*baseline*) de cada estudo individual.

---

Resultados (média e desvios-padrões) dos testes neuropsicológicos aplicados em cada braço do estudo, no final (*endpoint*) de cada estudo individual.

---

Número de pacientes em cada braço do estudo, no início (*baseline*) de cada estudo individual.

---

Número de pacientes em cada braço do estudo, no final (*endpoint*) de cada estudo individual.

---

Diferença entre a média final e a média inicial dos testes neuropsicológicos aplicados em cada braço do estudo, entre o início e fim de cada estudo individual. (*Change from baseline ou  $\Delta$* )

---

Desvios-padrões da diferença entre a média final e a média inicial dos testes neuropsicológicos aplicados em cada braço do estudo, em cada estudo individual.

---

## 8.2. ETAPAS PRÉVIAS À METANÁLISE

### 8.2.1. Seleção dos testes neuropsicológicos

Nesta fase, foram revisados todos os testes neurocognitivos aplicados nos estudos pré-selecionados. Esta etapa teve por objetivo assegurar que somente testes neuropsicológicos de confiabilidade reconhecida na literatura científica fossem selecionados às metanálises. Os testes foram selecionados apenas na presença de um ou mais dos critérios abaixo:

1. Há uma descrição pormenorizada do teste nos principais compêndios de neuropsicologia (12,13);
2. O teste constitui alguma das principais baterias de avaliação cognitiva em esquizofrenia (14-17);
3. O artigo de validação do teste está publicado em revista científica de reconhecimento internacional.

Testes cognitivos não que satisfizeram nenhum dos critérios acima foram excluídos da análise. Esta etapa foi realizada por dois investigadores, de forma independente; divergências foram discutidas com um terceiro pesquisador. Cabe a

ressalva de que dois dos investigadores envolvidos tinham vasta experiência em testagem cognitiva.

### 8.2.2. Alocação dos testes neuropsicológicos em domínios cognitivos

A classificação dos testes neuropsicológicos em domínios cognitivos foi realizada por dois autores, de forma independente. Cada investigador foi instruído a realizar a classificação segundo três referências:

1. Definição do teste nos principais compêndios de neuropsicologia (12,13);
2. Definição do teste nas principais baterias de avaliação cognitiva em esquizofrenia (14-17);
3. Definição do teste em seu artigo de validação.

Na presença de divergências entre os autores, um terceiro investigador realizou o consenso. A Tabela 11 apresenta a classificação final dos testes; nesta tabela, optou-se por manter o nome dos testes em inglês, respeitando as referências utilizadas.

**Tabela 11.** Alocação dos testes neuropsicológicos em domínios cognitivos

<b>Testes neuropsicológicos (e unidades de medida)</b>	<b>Domínios</b>
Continuous Performance Test – Identical Pairs - d-prime	Atenção
Continuous Performance Test - degraded-stimulus	Atenção
D2 Cancellation test/ D2 Test of Attention – errors	Atenção
Digit span - Forward (recall the digits in the correct order) - percentages	Atenção
Digit span distractibility task	Atenção
Identification Test – Cogstate	Atenção

Rapid Visual Information Processing – total hits, total errors - CANTAB	Atenção
Span of Apprehension – error score	Atenção
Stroop Color-Word Test - correct responses, hit rate, number of errors, false alarms	Atenção
Wechsler Memory Scale – Revised - Visual Memory Span - forward	Atenção
Design Fluency Test	Funções executivas
Groton Maze Learning Test - Cogstate	Funções executivas
Maze tests	Funções executivas
Ruff Figural Fluency Test	Funções executivas
Self-ordered pointing tasks/ Subjective ordered pointing tasks – errors	Funções executivas
Stroop Test – interference	Funções executivas
Stockings of Cambridge – problems solved on first choice and mean choices to correct – CANTAB (18)	Funções executivas
Trail Making Test – Part B – time to completion	Funções executivas
Tower of London – correct responses and execution time	Funções executivas
Verbal fluency – Category Fluency (animal naming) – correct responses	Funções executivas
Verbal fluency – Letter fluency (COWAT) – correct responses	Funções executivas

Wisconsin Card Sorting Test - perseverative errors, total errors, number of categories completed	Funções executivas
Continuous Performance Test – Identical Pairs – reaction time	Velocidade de processamento
Detection Test – Cogstate <sup>5</sup>	Velocidade de processamento
Digit Symbol/ Symbol Coding – correct responses	Velocidade de processamento
Reaction time – correct responses - CANTAB and similar tests	Velocidade de processamento
Stroop Color-Word Test – reaction time, speed of naming, colors stripes	Velocidade de processamento
Trail Making Test – Part A – time to completion	Velocidade de processamento
Continuous Paired Associate Learning Tasks – Cogstate	Memória de trabalho
Digit sequencing test – correct responses	Memória de trabalho
Digit span – Backward – percentages	Memória de trabalho
Letter–Number Sequencing Test/ Letter–number span test – number of correct trials	Memória de trabalho
One-Back Memory Task and Two-Back Memory Task – Cogstate	Memória de trabalho

Peterson Consonantes Trigram Test	Memória de trabalho
Spatial reference memory test – delayed 5 seconds and delayed 15 seconds – errors	Memória de trabalho
Spatial working memory test – CANTAB	Memória de trabalho
Spatial Working Memory Test – 5 sec and 15sec	Memória de trabalho
Visuospatial working memory	Memória de trabalho
Wechsler Memory Scale – III – Spatial Span Test –backward	Memória de trabalho
Wechsler Memory Scale – Revised – Visual memory span – backward	Memória de trabalho
Finger Tapping Test – number of taps	Performance motora
Grooved Pegboard – number of pegs successfully inserted	Performance motora
Motor Screening Test – mean errors – CANTAB	Performance motora
Pin Test – total number	Performance motora
Rey-Osterrieth Complex figure test – copy	Performance motora
Rey-Taylor complex figure test- copy	Performance motora
Rey-Taylor complex figure test	Performance motora
Token motor task – number of tokens correctly placed	Performance motora
Logical memories task – number of recalled cues	Memória verbal de longo prazo
Paragraph recall – delayed recall total	Memória verbal de longo prazo

Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLТ), California Verbal Learning Test (CVLT) – long-delay recall (CVLT), delayed recall – trial 7/ A7 (RAVLT)	Memória verbal de longo prazo
Verbal recognition memory – delayed recall – correct responses - CANTAB	Memória verbal de longo prazo
Wechsler Memory Scale – Revised – Logical Memory – delayed – correct responses	Memória verbal de longo prazo
Auditory Comprehension Test – story recall	Memória verbal de curto prazo
Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLТ), California Verbal Learning Test (CVLT) – trial 1/ list A	Memória verbal de curto prazo
Verbal recognition memory – immediate recall – correct responses - CANTAB	Memória verbal de curto prazo
Wechsler Memory Scale – Revised – Logical Memory – immediate – correct responses	Memória verbal de curto prazo
International Shopping List Task – Cogstate	Aprendizagem verbal
Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLТ), California Verbal Learning Test (CVLT) – Total number of words recalled correctly over three learning trials (HVLТ), over trials 1 – 5 (RAVLT), and learning trial 1-5 (CVLT)	Aprendizagem verbal
Rey and Crawford Auditory Verbal Learning Tests	Aprendizagem verbal
Serial digital learning/ Digit Sequence Learning/ Benton Serial Learning Test	Aprendizagem verbal
Hooper visual Organization Test	Visioconstrução
Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-R) – Block Design – Total number of points, age-corrected	Visioconstrução
Wechsler Adult Intelligence Scale – III (WAIS-III) – Object assembly	Visioconstrução



Wechsler Adult Intelligence Scale – III (WAIS-III) Picture Completion	Visioconstrução
Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT) – Total recall score over three learning trials	Aprendizagem visual
Design list learning/ Rey Design Learning Test/ Serial Design Learning Test	Aprendizagem visual
Paired Associates Learning – total errors – CANTAB	Aprendizagem visual
Pattern Recognition Memory – immediate and delayed (correct responses and percentages) - CANTAB	Aprendizagem visual
Rey-Osterrieth Complex figure test – total recall and immediate recall	Aprendizagem visual
Rey-Taylor complex figure test – immediate recall	Aprendizagem visual
Visual Learning Test – CogSate	Aprendizagem visual
Wechsler Memory Scale – Revised – Visual pairs – total number of correct word associations	Aprendizagem visual
Wechsler Memory Scale – Revised – immediate recall	Aprendizagem visual
Wechsler Memory Scale – Revised – delayed recall	Aprendizagem visual
Wechsler Memory Scale – Revised – Figural memory – correct responses	Aprendizagem visual
Face Emotion Discrimination Test (FEDT) – correct responses	Cognição social
Facial Emotion Identification Test - correct responses	Cognição social
Half-Profile of Nonverbal Sensitivity - correct responses	Cognição social
Interpersonal Perception Task – correct responses	Cognição social
Maryland Assessment of Social Competence	Cognição social
Penn Emotional Acuity Test – correct responses	Cognição social
Social Cue Recognition Test - sensitivity	Cognição social

Social Emotional Cognition Test – Cogstate	Cognição social
Social Skills Performance Assessment – total	Cognição social
Voice Emotion Identification Test – correct responses	Cognição social

### 8.2.3. Agrupamento dos artigos relacionados à mesma amostra populacional

Com o objetivo de não duplicar a participação de uma mesma amostra na estimativa metanalítica, os artigos relacionados à mesma amostragem foram categorizados em um único grupo, como um “estudo único”. Algumas particularidades foram respeitadas:

1. No caso em que diferentes estudos, relacionados a uma mesma amostragem, aplicaram diferentes testes neuropsicológicos referentes a domínios cognitivos distintos, foram mantidos os resultados individuais de todos esses instrumentos, de forma independente;
2. No caso em que diferentes estudos, relacionados a uma mesma amostragem, aplicaram diferentes testes neuropsicológicos referentes a um mesmo domínio cognitivo, foram mantidos apenas os resultados do teste do estudo com maior período de seguimento (*follow-up*). Nesta situação, optamos em manter apenas o resultados do estudo mais duradouro ao invés de estimar a média entre os resultados dos diferentes testes.

### 8.2.4. Imputação de dados

Um dos desafios de uma revisão sistemática é a obtenção dos dados necessários à análise metanalítica. A ausência de dados reportados em um manuscrito é um limitador metodológico à metanálise, levando a risco de vieses e resultados imprecisos. A imputação de dados é uma estratégia frente a esse limitador, permitindo a não exclusão de estudos com apresentação incompleta dos dados<sup>45</sup>. Nesta revisão sistemática, a imputação de dados foi realizada em duas condições:

<sup>45</sup> Frente à ausência de dados na descrição de um artigo, os dados faltantes foram solicitados ao autor do estudo por e-mail. A imputação foi realizada apenas na ausência de resposta do autor.

1. Em artigos cujos resultados foram apresentados exclusivamente por gráficos, sem descrição escrita das medidas obtidas;
2. Em artigos que apresentaram seus resultados finais sem descrição das medidas de dispersão.

Para a imputação de resultados gráficos, utilizou-se *WebPlotDigitizer*, software de acesso virtual (19). Todos os resultados obtidos pelo programa foram conferidos manualmente pelo investigadores do estudo.

#### 8.2.4.1. *Imputação de medidas de dispersão faltantes*

Alguns estudos descreveram seus resultados finais sem apresentar as medidas de dispersão em seus artigos (desvio-padrão, erro-padrão, intervalo interquartilico ou intervalo de confiança). Uma estratégia possível para lidar com a falta de dados é imputar ao respectivo estudo as medidas de dispersão de estudos similares incluídos na mesma metanálise. Hipoteticamente, em uma metanálise com 4 estudos (A,B,C,D), sendo os estudos A e B semelhantes entre si, em que o estudo A não descreve o desvio-padrão de seu resultado final, pode-se imputar ao estudo A o desvio-padrão do estudo B.

Neste trabalho, foram permitidas imputações das medidas de dispersão entre estudos desde que os resultados desses estudos (resultados dos testes cognitivos) tenham sido mensurados na mesma unidade de medida. Por exemplo, se um estudo analisou o teste A através da unidade de medida tempo (em segundos), as medidas de dispersão imputadas a esse estudo somente puderam derivar de estudos que também analisaram o teste A na unidade tempo.

Além disso, cabe a ressalva de que, caso tenham sido encontrados mais de um estudo elegível à imputação (mais de um estudo aplicou o mesmo teste na mesma unidade do estudo com dados faltantes), selecionou-se, para imputação, a maior medida de dispersão encontrada. Esta é uma conduta conservadora, diminuindo o risco de resultados falso positivos. Foram necessárias imputações de medidas de dispersão em apenas 5 estudos, sendo eles (conforme numeração apresentada na sessão 9.1.1.4): 5, 10, 17, 24, 32. As medidas imputadas estão descritas nas tabelas utilizadas para análise estatística das redes.

### 8.2.5. Cálculo e padronização dos escores dos testes cognitivos aplicados nos estudos individuais

Antes de discutir profundamente a elaboração dos escores cognitivos, deve-se compreender a execução dos seguintes passos:

- Em cada estudo individual incluído na metanálise, estimou-se um escore ( $\Delta$  ou *change from baseline*) para os resultados de cada teste cognitivo aplicado em cada braço do estudo;
- O  $\Delta$  de cada teste cognitivo aplicado em cada braço do estudo foi padronizado para o seu desvio-padrão da *baseline*, transformando-o em z-escore ( $\Delta$  padronizado);
- Os escores padronizados dos testes cognitivos afins ( $\Delta$  padronizado) aplicados em um estudo individual foram agrupados em escores de domínios cognitivos;
- A partir dos escores dos domínios cognitivos, calculou-se um escore cognitivo composto para cada estudo individual.

#### 8.2.5.1. Cálculo dos escores dos testes cognitivos aplicados nos estudos individuais

Primeiramente, os desfechos cognitivos foram medidos através da aplicação de testes cognitivos nos estudos incluídos na análise. Em cada estudo individual, os testes foram aplicados em ambos os braços (intervenção e controle) e em dois momentos do estudo (início e final do estudo). O escore de um teste cognitivo aplicado em cada braço de um estudo individual foi estimado através da diferença entre o resultado do teste no final (*endpoint*) do estudo (média obtida no final do estudo) e o resultado do teste no início (*baseline*) do estudo (média obtida no início do estudo), medida conhecida como *change from baseline* (delta ou  $\Delta$ ). Portanto, foram estimados um  $\Delta$  para cada teste aplicado em cada braço dos estudos incluídos. Para maiores esclarecimentos teóricos, solicita-se ao leitor que retorne à seção 2.3.2. desta tese. Esquematicamente:

$$\Delta = \bar{x}_{final} - \bar{x}_{inicial}$$

em que:

$\Delta$  = *escore do teste cognitivo (change from baseline)*

$\bar{x}_{final}$  = *média de teste no final do estudo (endpoint)*

$\bar{x}_{inicial}$  = *média do teste no início do estudo (baseline)*

Após a estimativa do  $\Delta$ , o desvio-padrão do  $\Delta$  ( $\sigma_{\Delta}$ ) é calculado pela seguinte fórmula:

$$\sigma_{\Delta} = \sqrt{(\sigma_{inicial})^2 + (\sigma_{final})^2 - 2 \text{corr} \cdot \sigma_{inicial} \cdot \sigma_{final}}$$

sendo:

$\sigma_{\Delta}$  = desvio-padrão do escore do teste cognitivo;

$\sigma_{inicial}$  = desvio-padrão do teste cognitivo no início do estudo;

$\sigma_{final}$  = desvio-padrão do teste cognitivo no final do estudo;

*corr* = índice de correlação entre o  $\sigma_{inicial}$  e o  $\sigma_{final}$ .

Este estudo considerou um índice de correlação de 0,5 conforme sugestão do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (20), assim como a fórmula descrita acima.

#### 8.2.5.2. *Padronização dos resultados dos testes cognitivos aplicados nos estudos individuais*

Um ou diferentes testes cognitivos podem estimar seus resultados em unidades de medidas distintas. Para o agrupamento de variáveis medidas em diferentes unidades (por exemplo, tempo em segundos e número total de acertos), exige-se a padronização prévia desses resultados (as variáveis tornam-se “independentes” de medidas). Neste trabalho, os escores finais de um teste cognitivo ( $\Delta$ ) foram padronizados pelo seus desvios-padrão iniciais (desvio-padrão da *baseline*), o que permitiu o agrupamento desses resultados em uma única medida sumária. Esquemáticamente,

$$\Delta_{\text{padronizado}} = \frac{\Delta}{\sigma_{\text{inicial}}}$$

em que:

$\Delta$  = escore do teste cognitivo;

$\Delta_{\text{padronizado}}$  = escore padronizado do teste cognitivo;

$\sigma_{\text{inicial}}$  = desvio-padrão do teste cognitivo no início do estudo.

Da mesma forma, o desvio-padrão do  $\Delta_{\text{padronizado}}$  é estimado pela divisão do  $\sigma_{\Delta}$  pelo desvio-padrão da média inicial, conforme abaixo:

$$\sigma_{\Delta \text{ padronizado}} = \frac{\sigma_{\Delta}}{\sigma_{\text{inicial}}}$$

em que:

$\sigma_{\Delta \text{ padronizado}}$  = desvio-padrão do escore padronizado do teste cognitivo;

$\sigma_{\Delta}$  = desvio-padrão do escore do teste cognitivo;

$\sigma_{\text{inicial}}$  = desvio-padrão do teste cognitivo no início do estudo.

### 8.2.6. Cálculo dos escores dos domínios cognitivos nos estudos individuais

Neste trabalho, foram considerados 9 domínios cognitivos. Em cada estudo individual, os resultados dos testes neuropsicológicos foram agrupados em domínios cognitivos, conforme a Tabela 11 deste anexo. O escore do domínio cognitivo foi calculado como a média ponderada dos escores padronizados dos respectivos testes cognitivos, ponderada para o tamanho da amostra de cada teste (número de indivíduos submetidos ao teste).

$$\bar{x}_n = \frac{\Delta_1 \cdot n_1 + \Delta_2 \cdot n_2 + \dots + \bar{x}_n \cdot \Delta_n}{n_t}$$

em que:

$\bar{x}_n$  = escore final do domínio cognitivo;

$\Delta_1$  = escore padronizado do teste cognitivo 1;

$\Delta_2$  = *escore padronizado do teste cognitivo 2;*

$\Delta_n$  = *escore padronizado do n – ésimo teste cognitivo;*

$n_1$  = *número de indivíduos submetidos ao teste cognitivo 1;*

$n_2$  = *número de indivíduos submetidos ao teste cognitivo 2;*

$n_n$  = *número de indivíduos submetidos ao n – ésimo teste cognitivo;*

$n_t$  = *número total de indivíduos incluído no domínio cognitivo.*

### 8.2.7. Cálculo do escore cognitivo global

Para os estudos individuais que não estimaram um escore cognitivo global (escore cognitivo composto) em seus resultados, um escore global foi calculado a partir dos escores dos domínios cognitivos avaliados no estudo. O escore cognitivo composto foi estimado como a média aritmética simples dos domínios presentes, conforme abaixo:

$$\bar{x}_n = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \dots + \bar{x}_n}{n_t}$$

em que:

$\bar{x}_n$  = *escore cognitivo composto (em média);*

$\bar{x}_1$  = *escore do domínio cognitivo 1;*

$\bar{x}_2$  = *escore do domínio cognitivo 2;*

$\bar{x}_n$  = *escore do n – ésimo domínio cognitivo;*

$n$  = *número de domínios cognitivos incluídos.*

Em relação às estimativas acima, seguem algumas considerações:

1. O modelo de média aritmética ponderada dá maior peso à variável de maior repetição. Neste caso, os resultados de testes aplicados em amostras maiores têm maior influência no escore do domínio cognitivo. Essa condição não traz prejuízo à análise por considerarmos que os testes avaliam igualmente o mesmo domínio.
2. Em contrapartida, a mesma premissa não se ajusta à estimativa do escore cognitivo composto, já que os domínios cognitivos têm, conceitualmente, o mesmo

peso na estimativa cognitiva global, não devendo, portanto, ser ponderados por tamanhos amostrais diferentes. Desse modo, o escore composto foi calculado pela média aritmética simples dos escores dos domínios cognitivos.

3. Nas situações em que foram consideradas duas ou mais medidas de um mesmo teste cognitivo, realizou-se, primeiramente, a média ponderada entre essas medidas (padronizadas) para, após, incluir o resultado final do teste na estimativa do domínio. A título de exemplo, em um estudo que avaliou o teste *Wisconsin Card Sorting Test* através das medidas *perseverative errors* e *number of categories completed*, foi realizada a média ponderada desses duas medidas (padronizadas) e, somente a posteriori, essa estimativa foi incluída no cálculo do domínio função executiva.

4. De forma análoga ao comentário anterior, os resultados dos testes *animal naming* e *letter fluency* foram agrupados em um mesmo escore (*verbal fluency*), através da média simples de seus resultados. Essa estratégia evitou à fluência verbal um peso maior do que os demais testes na estimativa do domínio função executiva.

5. Para a estimativa do escore cognitivo global, os escores memória verbal de curto-prazo, memória verbal de longo-prazo e aprendizagem verbal foram anteriormente agrupados pela média ponderada de seus resultados, evitando que o domínio memória e aprendizagem verbal detivesse maior peso que os demais.

6. Enquanto alguns estudos individuais apresentaram, em seus resultados, um escore cognitivo global, outros trouxeram apenas as estimativas de testes ou domínios cognitivos. Em relação aos primeiros, consideramos o escore cognitivo global conforme a definição do autor, sem cálculos adicionais; já em relação aos últimos, a cognição global foi estimada a partir dos resultados dos domínios presentes no estudo. Contudo, este escore foi calculado somente em estudos que avaliaram, no mínimo, os cinco domínios cognitivos seguintes: função executiva, memória e aprendizado verbal, memória de trabalho, velocidade de processamento e atenção (13);



7. Para alguns testes cognitivos, um aumento em seu escore representa melhora; para outros, é a redução que designa aprimoramento. Para isso, frente à estimativa do escore final de um teste, manteve-se ou alterou-se seu sinal conforme o significado deste achado. Se o escore final simbolizou uma melhora em relação ao início do estudo (*baseline*), manteve-se ao número o mesmo sinal; se o escore final representou piora, inverteu-se o sinal. Por exemplo, em relação à medida *perseverative errors* do teste *Wisconsin Card Sorting Test*, um aumento deste valor representa uma piora em relação ao início do estudo; caso o resultado final encontrado seja de -0,2, o sinal negativo é transformado em positivo (porque a redução de erros designa melhora). A mesma regra ditou a elaboração do escore cognitivo global.

### 8.2.8. Conversão de medidas

As metanálise de dados contínuos costumam estimar seu efeito sumário através de médias e desvios-padrões. Em relação aos estudos que apresentaram intervalos de confiança, erros-padrões e intervalos interquartílicos, foram necessárias as seguintes conversões:

- **Transformação de erro-padrão em desvio-padrão:**

$$\sigma = EP \times \sqrt{n}$$

sendo:

$\sigma$  = desvio-padrão

EP = erro-padrão

$n$  = tamanho da amostra

- **Transformação de intervalo de confiança em erro-padrão:**

$$EP = \frac{LS-LI}{1,96 \times 2}, \text{ sendo:}$$

sendo:

LS = limite superior do intervalo de confiança

LI = limite inferior do intervalo de confiança

EP = erro-padrão

- **Conversão de intervalo interquartil em desvio-padrão:**

$$\sigma = \frac{IIQ \text{ máx} - IIQ \text{ mín}}{1,35}$$

sendo:

$\sigma$  = desvio-padrão

IIQ máx = valor máximo do intervalo interquartil

IIQ mín = valor mínimo do intervalo interquartil

### 8.3. METANÁLISES

O artigo 1 desenvolveu uma metanálise em rede para cada domínio cognitivo, totalizando 10 redes independentes. O artigo 2, por sua vez, realizou dez metanálises convencionais independentes, uma para cada domínio cognitivo. Em virtude da natureza dos dados (dados contínuos) e da padronização dos escores em etapas anteriores ao cálculo do efeito sumário (conversão dos resultados dos testes cognitivos em  $\Delta$  padronizados), as estimativas metanalíticas, em ambos os artigos, foram mensuradas pela *diferença ponderada entre as médias* (*weighted mean difference* ou MD).<sup>46</sup>

#### 8.3.1. Metanálises convencionais

A primeira etapa de uma metanálise em rede (artigo 1) é a realização de metanálises convencionais (*pairwise meta-analysis*) entre todas as intervenções

---

<sup>46</sup> Uma vez que os resultados dos testes cognitivos foram padronizados previamente, não faria sentido estimar o efeito metanalítico pela diferença padronizada entre as médias (*standardized mean difference* - SMD), mas sim pela diferença simples (MD).

testadas. O artigo 2 também realizou metanálises convencionais ao comparar agentes atípicos versus haloperidol.

Nesta tese, as metanálises convencionais foram realizadas por estatística frequentista, utilizando-se o pacote *meta* do *software* R (versão 3.6.1). As medidas metanalíticas (efeitos sumários) foram estimadas pelo método do inverso das variâncias, considerando-se o modelo de efeito aleatório. A heterogeneidade foi avaliada pelos testes Q e  $I^2$ , com adoção do modelo de DerSimonian-Laird para estimativa do  $\tau^2$ . Os resultados foram apresentados em *forest plots*. Para maiores detalhes, sugere-se a leitura das seções *Methods* dos artigos 1 e 2 desta tese.

Para a execução das metanálises clássicas, foram elaboradas tabelas com as seguintes variáveis dos estudos individuais:

- Número de pacientes ( $n$ ) incluídos em cada braço do estudo;
- Diferenças padronizadas entre os resultados (em médias) do teste cognitivo no final e no início do estudo ( $\Delta_{\text{padronizado}}$ ) para cada braço dos estudos individuais;
- Desvio-padrão do  $\Delta_{\text{padronizado}}$  para cada braço dos estudos individuais.

Para a inclusão de um estudo com três ou mais braços (três ou mais intervenções testadas) em uma metanálise convencional, foram estimadas todas as possíveis combinações em pares entre as intervenções e, para cada comparação, utilizou-se o  $n$  (número de pacientes) da respectiva intervenção dividido pelo número de comparações aos quais esta intervenção participou. Para melhor compreensão, considere um estudo com quatro braços (intervenções): A ( $n_A$ ), B ( $n_B$ ), C ( $n_C$ ) e D ( $n_D$ ). Foram estimadas todas as possíveis combinações em pares entre as intervenções (A-B, A-C, A-D, B-C, B-D, C-D), estando cada intervenção presente em 3 comparações. O tamanho amostral de cada intervenção em uma comparação foi calculada, portanto, dividindo o  $n$  desta intervenção por 3. Portanto, na comparação A-B, por exemplo, o  $n$  da intervenção A foi considerado como  $n_A/3$  enquanto o  $n$  da intervenção B como  $n_B/3$ .

### 8.3.2. Metanálises em rede

No artigo 1, as metanálises em rede foram executadas pelos *softwares* R (versão 3.6.1) e JASP (versão 0.10.2.0), ambos vinculados à interface *RStudio*. Os

pacotes estatísticos utilizados no R foram: *gemtc*, *coda*, e *rjags*. Para a execução das metanálises em rede, foram elaboradas tabelas com as mesmas variáveis incluídas nas tabelas das metanálises convencionais.

Nesta tese, as metanálises em redes foram executadas através de estatística bayesiana. As inferências (probabilidades a posteriori) partiram de prioris não informativas e foram estimadas por simulações realizadas por Métodos hierárquicos de Monte Carlo via Cadeias de Markov. Na simulações de Monte Carlo via cadeias de Markov, o termo inicial da sequência (*seed*) foi escolhido aleatoriamente pelo analisador (número 1234) e o ajuste do modelo foi realizado por análise gráfica (operador de afinamento e *trace plots*). A análise gráfica do “afinamento” (“*thinning*”) considerou a identificação da menor correlação entre as intervenções e a avaliação do *trace plot* (número de iterações) constituiu-se na identificação do ponto de convergência do gráfico (*burn-in*). A definição dos pontos *thin* e *burn-in* asseguram que os valores simulados representem uma amostra aleatória de distribuição. As análises gráficas estão demonstradas visualmente no anexo 6 e 7 desta tese.

A decisão quanto ao modelo estatístico nas metanálises em rede foi realizada pela estimativa do *Deviance Information Criteria* (DIC), elegendo-se o modelo com menor DIC. Em relação aos pressupostos de uma metanálise em rede, a heterogeneidade foi avaliada pelos testes Q e I<sup>2</sup> e a similaridade pela leitura crítica dos artigos e da tabela de extração (avaliação realizada por 2 autores independentes e posteriormente discutidas em equipe). A presença de inconsistências entre as comparações diretas e indiretas foi avaliada pelo método Split-Nodding, considerando-se um nível de significância de 95% e ajustando-se o valor *p* para múltiplas comparações por correção de Bonferroni<sup>47</sup>. Os resultados finais das metanálises em rede foram estimados em *weighted mean difference* (MD) e intervalos de credibilidade de 95% (95%-CrI), sendo apresentados em *league tables*. As intervenções testadas em uma rede foram ranqueadas através dos métodos de *Surface Under the Cumulative Ranking* (SUCRA) e método simples de *Ranking*.

---

### 8.3.3. Avaliação da qualidade metodológica dos dados

A avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados e dos resultados das metanálises em rede foi realizada, respectivamente, pelos instrumentos *Cochrane Risk of Bias (RoB 1.0 tool)* e *Grading of Recommendations Assessments, Development, and Evaluation (GRADE)*.

#### 8.3.3.1. *Cochrane Risk of Bias (RoB 1.0 tool)*

A *Cochrane Risk of Bias* avalia o risco de vieses metodológicos em ensaios clínicos (20). Esta ferramenta apresenta sete itens de avaliação e cada item é classificado em umas das três categorias seguintes: “*high risk of bias*” (alto risco de viés), “*low risk of bias*” (baixo risco de viés) e “*unclear risk of bias*” (ausência de dados suficientes para avaliação do risco de viés). Os itens de avaliação são:

1. Geração da sequência de randomização (*Random sequence generation*);
2. Sigilo da alocação (*Allocation concealment*);
3. Cegamento de participantes e da equipe (*Blinding of participants and personnel*): neste trabalho, foi considerado como cegamento da equipe o cegamento dos médicos prescritores das intervenções testadas;
4. Cegamento na avaliação de desfecho (*Blinding of outcome assessment*): neste trabalho, foi considerado como cegamento na avaliação do desfecho o cegamento dos profissionais que aplicaram os testes neurocognitivos nas amostras estudadas;
5. Dados incompletos de desfechos (*Incomplete outcome data*): neste trabalho, análises por intenção por tratar (*intention to treat*) e perdas inferiores a 20% da amostra foram classificados como “*low risk of bias*”; análises por protocolo e perdas superiores a 20% da amostra receberam nota “*high risk of bias*”.
6. Relato seletivo de desfechos (*Selective reporting*): neste trabalho, foram considerados como “*high risk of bias*” os estudos que não relataram os resultados de todos os testes cognitivos aplicados (ou medidas dos testes).
7. Outras fontes de vieses (*Other bias*)

Nesta tese, a versão 1.0 da *Cochrane Risk of Bias* foi aplicada a todos os estudos incluídos nas metanálises. A aplicação do instrumento foi realizada por dois

investigadores independentes e as discordâncias avaliadas por um terceiro pesquisador, seguindo as instruções presentes na principal referência sobre o instrumento (20).

Seguem os resultados de cada estudo selecionado:

*Tabela 12. Aplicação do instrumento Cochrane Risk of Bias 1.0 na amostra de estudos incluídos nesta revisão sistemática.*

Ensaio clínico incluído	Sequência de randomização	Sigilo da alocação	Cegamento de participantes e da equipe	Cegamento na avaliação de desfecho	Dados incompletos de desfechos	Relato seletivo de desfechos
Abdollahian, 2008	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Bellack, 2004	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear	High risk	Unclear
Bender, 2006	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	High risk	Unclear
Bilder, 2002	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear
Boulay, 2007	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear
Buchanan, 1994	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear
Classen, 1989	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear
Galhofer, 2007	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear
Geffen, 2012	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk
Green, 1997	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear
Green, 2002	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	High risk	Unclear
Grootens, 2010	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear	High risk	Unclear
Harvey, 2003	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear	High risk	High risk
Harvey, 2004	Low risk	Unclear	Low risk	Unclear	High risk	Unclear
Harvey, 2005	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Harvey, 2006a	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear	High risk	Low risk
Harvey, 2006b	Low risk	Unclear	Low risk	Unclear	High risk	High risk
Harvey, 2008	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear	High risk	Unclear
Harvey, 2011	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Harvey, 2013	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	High risk
Heilizer, 1959	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	High risk	Unclear
Kee, 1998	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Keefe, 2004	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	High risk	High risk

Keefe, 2006a	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	High risk	Unclear
Keefe, 2006b	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear
Keefe, 2007a	Unclear	Unclear	Low risk	High risk	High risk	Unclear
Keefe, 2007b	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	High risk	High risk
Kern, 1998	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Kern, 1999	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Krakowski, 2008	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear
Lee, 2007	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear	Unclear
Lindenmayer, 2007	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear
Liu, 2000	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	High risk	Unclear
Ljubin, 2000	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear	Unclear
McGurk, 1997	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
McGurk, 2004	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
McGurk, 2005	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear	High risk	Unclear
Meltzer, 2008	Low risk	Unclear	Low risk	Unclear	High risk	Unclear
Milas, 1999	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear	Unclear
Mortimer, 2007	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	High risk	Low risk
Nicoletta, 2010	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear	High risk	Unclear
Penn, 2009	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	High risk	Low risk
Purdon, 2000	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Unclear
Purdon, 2001	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear
Rémillard, 2005	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear	Unclear
Rémillard, 2008	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear	Unclear
Riedel, 2007a	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear	High risk	Unclear
Riedel, 2007b	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear	High risk	Unclear
Roberts, 2010	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Unclear
Rosenheck, 2003	Low risk	Unclear	Low risk	Unclear	Low risk	High risk
Sergi, 2007	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	High risk	Unclear
Smith, 2001	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	High risk	Unclear
Velligan, 2002	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	High risk	Unclear
Wagner, 2005	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	High risk	Unclear

### 8.3.3.2. *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE)

GRADE é um instrumento utilizado para avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas e metanálises (convencionais ou metanálises em rede) (21-23). No sistema GRADE, a avaliação da qualidade da evidência é realizada para cada comparação entre duas intervenções testadas na rede (2). Inicialmente, uma evidência pode ser classificada como de alta qualidade, moderada qualidade, baixa qualidade ou muito baixa qualidade.

Em metanálises de ensaios clínicos randomizados, a qualidade da evidência de uma comparação presente da rede parte do nível “alta qualidade” e é reduzida conforme a presença dos *fatores responsáveis pela redução no nível de evidência*, sendo eles:

- Risco de viés (*Risk of bias*)
- Inconsistência (*Inconsistency*)
- Avaliação indireta (*Indirectness*)
- Imprecisão (*Imprecision*)
- Viés de publicação (*Publication bias*)

Cada fator acima pode ser classificado como *grave*, *muito grave* ou *não grave*. Fatores *graves* reduzem “um nível de evidência” da comparação testada (evidência de alta para moderada qualidade, por exemplo); *muito graves*, “dois níveis de evidência” e *não graves*, “não reduzem o nível de evidência”.

Para metanálises em rede, o GRADE é aplicado em três etapas:

1. Avaliação da qualidade da evidência das comparações diretas entre duas intervenções testadas na rede (metanálises em pares). Em metanálises convencionais, o GRADE corresponde apenas a esta etapa;
2. Avaliação da qualidade da evidência das comparações indiretas entre duas intervenções testadas na rede;
3. Estimativa da qualidade da evidência mista entre duas intervenções testadas na rede.



### 8.3.3.2.1. Avaliação da qualidade da evidência das comparações diretas entre duas intervenções testadas na rede

Neste tópico, avaliou-se a qualidade da evidência de todas as comparações diretas testadas na rede através da presença ou ausência dos fatores de redução do nível de evidência, conforme os itens a seguir.

#### 8.3.3.2.1.1. Risco de viés

A estimativa do risco de viés para cada comparação direta da rede seguiu os seguintes passos:

- *Estimativa do risco de viés dos estudos individuais incluídos em uma comparação direta:*

Nesta fase, foram considerados os resultados do instrumento *Cochrane Risk of Bias (versão 1.0)* aplicado em cada estudo individual presente na comparação direta entre duas intervenções (metanálise em pares). A partir dos resultados dos sete critérios desse instrumento, foi estimado um risco de viés único para cada estudo individual. Esta conversão seguiu as seguintes regras:

- Estudos individuais que apresentaram, no instrumento da Cochrane, apenas itens classificados como *low risk of bias* ou, no máximo, 1 item classificado como *high risk of bias*, receberam, no GRADE, a nota “não grave risco de viés”;
- Exceção à regra acima foi dada em relação ao item 3 do instrumento da Cochrane (cegamento na avaliação de desfecho): estudos individuais que classificaram o item 3 como *high risk of bias* receberam, necessariamente, no GRADE, a nota “grave risco de viés”.
- Estudos individuais que apresentaram, no instrumento da Cochrane, dois ou mais itens classificados como *high risk of bias*, receberam, no GRADE, a nota “grave risco de viés”.
- Estudos que apresentaram, no instrumento da Cochrane, dois ou mais itens classificados como *high risk of bias*, sendo um desses o item 3 (cegamento na avaliação de desfecho), receberam, no GRADE, a nota “muito grave risco de viés”

- *Estimativa do risco de viés da comparação direta entre duas intervenções presentes na rede:*

Após a mensuração do risco de viés de cada estudo individual, estimou-se um risco de viés único para a comparação direta, conforme as seguintes regras:

- Identificou-se o maior estudo incluído na comparação direta entre as duas intervenções (metanálise em pares); caso o seu tamanho amostral tenha correspondido a mais de 70% da amostra total da metanálise, o risco de viés da metanálise foi considerado o mesmo risco de viés do respectivo estudo;
- Na ausência de um estudo com tamanho amostral maior que 70% da amostra da metanálise, adotou-se como risco de viés da metanálise o risco de viés mais recorrente entre os estudos individuais incluídos na respectiva metanálise.

Por fim, comparações diretas com grave risco de viés sofreram redução em um nível de evidência, comparações diretas com muito grave risco de viés sofreram redução em dois níveis de evidência e comparações diretas com não grave risco de viés não sofreram redução em seu nível de evidência.

#### 8.3.3.2.1.2. Inconsistência

A inconsistência em uma metanálise convencional nada mais é do que a heterogeneidade entre os estudos incluídos<sup>48</sup>. Neste trabalho, a inconsistência foi avaliada através da análise gráfica dos *forest plots* e do teste  $I^2$  de heterogeneidade. A análise visual do *forest plot* foi o primeiro critério utilizado para avaliação de inconsistência; em casos dúbios, a estimativa do teste  $I^2$  serviu como método complementar.

Na análise dos *forest plots*, metanálises com gráficos com distribuição simétrica foram consideradas evidências de *baixa inconsistência*; por sua vez, metanálises com

---

<sup>48</sup> Em metanálises em rede, consistência é o termo utilizado para designar a coerência entre as evidências diretas e indiretas da rede. Entretanto, em metanálises convencionais (metanálises em pares), inconsistência pode ser utilizada como sinônimo de heterogeneidade (22).

gráficos com distribuição assimétrica foram designadas como evidências de *alta inconsistência*. Nas análises por teste  $I^2$ , resultados com  $I^2 < 50\%$  classificaram a metanálise como evidência de *baixa inconsistência*; resultados com  $I^2 \geq 50\%$  designaram a metanálise como evidência de *alta inconsistência*. Medidas de alta inconsistência reduziram um nível de evidência, medidas de baixa inconsistência não reduziram o nível de evidência.

#### 8.3.3.2.1.3. Avaliação indireta

A avaliação indireta é uma estimativa da similaridade (semelhanças clínicas e metodológicas) entre os estudos incluídos em uma comparação direta. Neste trabalho, a avaliação indireta foi assegurada pela limitação nos critérios de elegibilidade dos ensaios clínicos incluídos na metanálise.

#### 8.3.3.2.1.4. Imprecisão

Existem diferentes formas de estimar a imprecisão dos resultados de uma metanálise convencional. Neste trabalho, a imprecisão foi avaliada pela análise do intervalo de confiança (IC 95%) da medida metanalítica: medidas com IC estatisticamente não significativo foram consideradas como de *alta imprecisão*, medidas com IC significativo designaram evidências de *baixa imprecisão*. Medidas de alta imprecisão reduziram “um nível de evidência”, medidas de baixa imprecisão não reduziram o nível de evidência.

#### 8.3.3.2.1.5. Viés de publicação

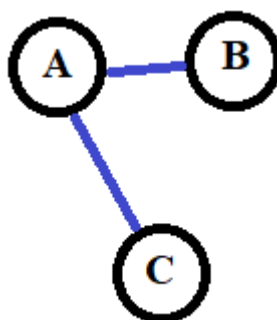
Métodos confiáveis para a avaliação de viés de publicação exigem a participação mínima de, em média, 10 estudos em uma mesma metanálise convencional (151). Neste trabalho, todas as metanálises em pares foram constituídas por menos de 10 estudos, o que tornou inapropriada a adoção de testes estatísticos para avaliação de viés de publicação.

### 8.3.3.2.2. Avaliação da qualidade da evidência das comparações indiretas

A avaliação da qualidade da evidência das comparações indiretas de uma rede depende de três fatores:

- Qualidade das evidências diretas entre as intervenções comparadas indiretamente e o comparador comum;
- Intransitividade;
- Imprecisão.

Inicialmente, devemos identificar o comparador comum em uma evidência indireta. A identificação do comparador comum foi realizada pela análise visual dos gráficos das redes. No esquema hipotético abaixo, considera-se a intervenção A como comparador comum entre B e C.



*Figura 4. Representação de uma rede composta por 3 intervenções.*

Na presença de dois ou mais comparadores comuns, procedeu-se a eleição do comparador dominante. Comparador dominante é aquele cujas comparações diretas apresentam o maior número de estudos incluídos (no gráfico de rede, a espessura da linha que une duas intervenções é proporcional ao número de estudos incluídos na comparação). Nos casos em que as comparações apresentaram o mesmo número de estudos, foi considerada dominante a comparação com maior tamanho amostral.

Na Figura 5, as intervenções A e D são dois comparadores comuns entre as intervenções B e C, sendo A o comparador dominante.

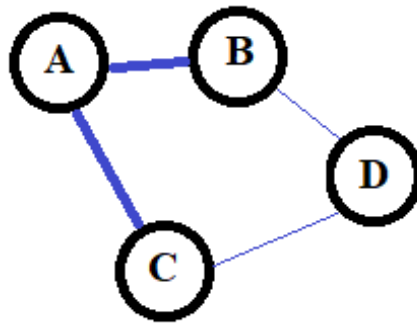


Figura 5. Representação de uma rede composta por 4 intervenções

Há casos em que a comparação indireta entre duas intervenções não ocorre por um comparador único, mas por uma *cadeia de comparadores comuns*. A figura 6 exemplifica uma cadeia de comparadores (comparadores A e D) entre as intervenções B e C.

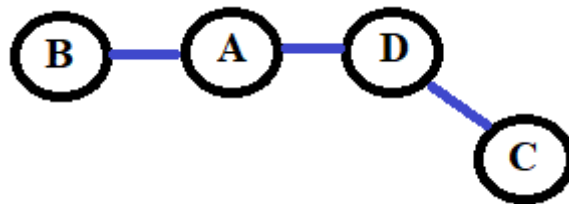


Figura 6. Representação de uma rede composta por 4 intervenções

#### 8.3.3.2.2.1. Avaliação da qualidade das evidências indiretas pelas comparações diretas envolvendo o comparador comum

A qualidade da evidência indireta foi estimada como a menor qualidade dentre as comparações diretas entre as intervenções e o comparador comum. No exemplo da Figura 4, a comparação indireta entre as intervenções B e C teve a intervenção A como comparador comum. Verifica-se, portanto, a qualidade das evidências diretas entre A-B e A-C: a menor qualidade encontrada dita a qualidade da comparação indireta B-C. Nos casos de cadeias de comparadores comuns, a qualidade da evidência indireta é estimada como a menor qualidade dentre as evidências diretas incluindo os comparadores da cadeia.

#### 8.3.3.2.2. Intransitividade

A intransitividade (similaridade) nas comparações indiretas foi analisada por meio das características clínicas dos estudos incluídos. Em estudos semelhantes, a intransitividade foi considerada baixa, pontuando como “não grave”; já em estudos com diferenças clínicas significativas, a intransitividade foi considerada “grave”, reduzindo, em um nível, a evidência da comparação indireta. Os principais critérios considerados na avaliação de intransitividade foram:

- Duração da doença (pacientes em estágio inicial versus pacientes crônicos);
- Presença de tratamentos previamente instituídos (pacientes sem tratamento anterior versus pacientes refratários);
- Presença de discinesia tardia (estudos com baixas taxas de discinesia tardia versus estudos com altas taxas);
- Escolaridade (pacientes com elevado número de anos de estudo versus pacientes com reduzido número de anos de estudo);

#### 8.3.3.2.2.3. Imprecisão

Neste trabalho, a imprecisão das evidências indiretas foram avaliadas pela análise dos intervalos de credibilidade (ICr 95%) das comparações indiretas: medidas com ICr estatisticamente não significativos foram consideradas como de *alta imprecisão*, medidas com ICr significativos designaram evidências de *baixa imprecisão*. Medidas de alta imprecisão reduziram “um nível de evidência”, medidas de baixa imprecisão não reduziram o nível de evidência.

Após a imprecisão, estabeleceu-se a estimativa final da evidência indireta.

#### 8.3.3.2.3. Estimativa da qualidade da evidência mista entre duas intervenções testadas na rede

A qualidade da evidência mista entre duas intervenções testadas na rede depende de três fatores:

- Maior qualidade entre as evidências direta e indireta entre as duas intervenções testadas;
- Incoerência;
- Imprecisão.

Inicialmente, a qualidade da evidência mista foi considerada como a maior qualidade de evidência entre as comparações diretas e indiretas entre as duas intervenções. Na ausência de comparações diretas, a evidência indireta ditou a qualidade da evidência da rede, sendo o oposto também verdadeiro.

#### 8.3.3.2.3.1. Incoerência

A presença de incoerência (inconsistência) entre as evidências direta e indireta foi considerada como “grave risco”, reduzindo em um nível a qualidade da evidência da rede; a ausência de incoerência foi mensurada como “não grave”, não modificando a evidência da rede. A incoerência foi analisada pelo método *Node-Splitting*, que estimou a presença ou ausência de diferença estatisticamente significativa entre as comparações diretas e indiretas. Os resultados das análises de *Node-Splitting* estão apresentadas no anexo 8 desta tese.

#### 8.3.3.2.3.2. Imprecisão

Neste trabalho, a imprecisão das evidências da rede foram avaliadas pela análise dos intervalos de credibilidade (ICr 95%) das evidências mistas: medidas com ICr estatisticamente não significativos foram consideradas como de *alta imprecisão*, medidas com ICr significativos designaram evidências de *baixa imprecisão*. Medidas de alta imprecisão reduziram “um nível de evidência”, medidas de baixa imprecisão não reduziram o nível de evidência.

Após a imprecisão, estabeleceu-se a estimativa final da rede.

#### 8.3.3.2.4. Considerações finais sobre o GRADE

- A aplicação do GRADE descrita acima está de acordo com as instruções presentes nas principais referências sobre o instrumento (21-23).
- A evidência mista é considerada o resultado final da comparação entre duas intervenções testadas na rede. Entretanto, quando a comparação direta (metanálise em pares) tem resultado preciso (ICr estatisticamente significativo) e nível de evidência superior à evidência mista, tendo a evidência mista um resultado impreciso (ICr não estatisticamente significativo), adotou-se, como resultado final da comparação, a estimativa da evidência direta.
- Os critérios utilizados para classificar a gravidade dos fatores de redução do nível de evidência foram elaborados conjuntamente entre os pesquisadores deste projeto. É importante ressaltar que não há critérios definitivos na literatura para a classificação desses fatores, variando conforme o estudo em que o instrumento é aplicado.

#### 8.4. REFERÊNCIA DO ANEXO 1

1. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: Checklist and explanations. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):777–84.
2. Diretrizes metodológicas : elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2012. 2012;2012.
3. Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry.* 2004 May;55(10):1013–22.



4. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: Dose effects and comparison to practice effects. *Schizophr Res* [Internet]. 2007 Jan;89(1–3):211–24.
5. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2005 Sep;8(3):457–72.
6. Guilera G, Pino O, Gomez-Benito J, Emilio Rojo J. Antipsychotic effects on cognition in schizophrenia: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J PSYCHIATRY*. 2009;23(2):77–89.
7. Clissold M, Crowe SF. Comparing the effect of the subcategories of atypical antipsychotic medications on cognition in schizophrenia using a meta-analytic approach. *J Clin Exp Neuropsychol* [Internet]. 2018;41(1):26–42.
8. Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 1999;25(2):201–22.
9. Thornton AE, Van Snellenberg JX, Sepehry AA, Honer WG. The impact of atypical antipsychotic medications on long-term memory dysfunction in schizophrenia spectrum disorder: a quantitative review. *J Psychopharmacol*. 2006;20(3):335–46.
10. Désaméricq G, Schurhoff F, Meary A, Szöke A, Macquin-Mavier I, Bachoud-Lévi AC, et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: A network meta-analysis. Vol. 70, *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014. p. 127–34.
11. Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Telléus G, Jensen SOW, Østergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia - a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131:185–96.

12. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
13. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. Neuropsychological assessment. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2012.
14. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, et al. The MATRICS consensus cognitive battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*. 2008;165(2):203–13.
15. Buchanan RW, Davis M, Goff D, Green MF, Keefe RSE, Leon AC, et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. In: *Schizophrenia Bulletin*. 2005. p. 5–19.
16. Keefe RSE, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res*. 2004;68(2–3):283–97.
17. Pietrzak RH, Olver J, Norman T, Piskulic D, Maruff P, Snyder PJ. A comparison of the CogState Schizophrenia Battery and the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Battery in assessing cognitive impairment in chronic schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2009;31(7):848–59.
18. Ernst Nielsen R, Odur F, Østergaard T, Munk-Jørgensen P, Nielsen J. Comparison of the effects of Sertindole and Olanzapine on Cognition (SEROLA): A double-blind randomized 12-week study of patients diagnosed with schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014;4(1):4–14.
19. Ankit Rohatgi. WebPlotDigitizer, 2021. Página inicial. Disponível em <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>. Acesso em: 20 de agosto de 2021. 2021;2021.

20. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. [Internet]. 2011. Available from: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org)
21. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *Br Med J*. 2014;349:5630.
22. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383–94.
23. Puhan MA, Schunemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. Research methods & reporting a GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *Br Med J*. 2014;5630(349):1–10.
24. Harvey PD, Keefe RSE. Studies of Cognitive Change in Patients With Schizophrenia Following Novel Antipsychotic Treatment. *Am J Psychiatry*. 2001;158(2):176–84.
25. Harvey PD, Siu CO, Ogasa M, Loebel A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study. *Schizophr Res*. 2015 Aug;166(1–3):334–8.
26. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
27. Czepielewski LS, Alliende LM, Castañeda CP, Castro M, Guinjoan SM, Massuda R, et al. Effects of socioeconomic status in cognition of people with schizophrenia : results from a Latin American collaboration network with 1175 subjects. *Psychol Med*. 2021;1–12.

## 9. ANEXO 2 – RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISES

### 9.1. RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

#### 9.1.1. Resultados finais da busca

Foram encontradas 12.294 citações na busca inicial e 910 citações na busca de atualização, com um total de 9.684 citações após exclusão dos resultados duplicados. Após a leitura dos títulos e resumos (*screening phase*), 238 artigos foram selecionados à fase de elegibilidade (*elegibility phase*); destes, 67 estudos foram selecionados à revisão sistemática e 54 participaram das metanálises do artigo 1. Em relação ao artigo 2 (análise secundária da mesma revisão da literatura), dos 238 artigos selecionados à fase de elegibilidade, 31 foram selecionados à fase final da revisão sistemática e 28 participaram das metanálises. Os fluxogramas (*flowchart*) dos artigos 1 e 2 estão apresentados nos respectivos artigos presentes nesta tese.

A seguir, segue a lista dos artigos selecionados à fase final das revisões sistemáticas, porém excluídos das análises estatísticas dos artigos 1 e 2.

#### Artigo 1

Dos 67 estudos selecionados na revisão sistemática, 13 foram excluídos da metanálise pelos seguintes motivos:

- Impossibilidade de imputação dos dados faltantes: dentre os artigos sem descrição completa de seus resultados (médias e medidas de dispersão), 9 estudos apresentaram resultados inimputáveis conforme os critérios de imputação desta revisão (descritos no item 8.2.4. deste anexo);
- Adoção de testes neuropsicológicos em desacordo aos critérios de seleção de testes cognitivos desta revisão: 3 artigos incluíram apenas testes que não preencheram os critérios descritos no item 8.1.2. do anexo desta tese;
- Amostra exclusiva de pacientes com Transtorno do Humor Bipolar: um estudo foi excluído por avaliar apenas pacientes com transtorno bipolar. Os motivos de exclusão deste estudo estão presentes na sessão *Discussion* do artigo 1.

Estão listados a seguir os estudos excluídos pelos motivos supracitados:

9.1.1.1. *Estudos excluídos devido à impossibilidade de imputação dos dados faltantes*

HARVEY, P. D. et al. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study. *Schizophrenia research*, v. 166, n. 1–3, p. 334–338, ago. 2015.

LITMAN, R.E., et al. The selective neurokinin 3 antagonist AZD2624 does not improve symptoms or cognition in schizophrenia: A proof-of-principle study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 34, n. 2, p. 199–204, abr. 2014

JEAN ADDINGTON, P.; DONALD ADDINGTON, M. Neurocognitive Functioning in Schizophrenia: A Trial of Risperidone Versus Haloperidol. *Canadian Journal of Psychiatry*, v. 42, n. 9, p. 983, 1997.

MEYER-LINDENBERG, A. et al. Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: Results from a double-blind study. *Pharmacopsychiatry*, v. 30, n. 2, p. 35–42, 1997.

SPOHN, H. E. et al. Phenothiazine Effects on Psychological and Psychophysiological Dysfunction in Chronic Schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, v. 34, n. 6, p. 633–644, 1977.

SINGH, M. M.; KAY, S. R. A longitudinal therapeutic comparison between two prototypic neuroleptics (haloperidol and chlorpromazine) in matched groups of schizophrenics. Nontherapeutic interactions with trihexyphenidyl. Theoretical implications for potency differences. *Psychopharmacologia*, v. 43, n. 2, p. 115–121, ago. 1975.

SINGH, M. M.; KAY, S. R. A comparative study of haloperidol and chlorpromazine in terms of clinical effects and therapeutic reversal with benztropine in schizophrenia. Theoretical implications for potency differences among neuroleptics. *Psychopharmacologia*, v. 43, n. 2, p. 103–113, 1975.

ERNST NIELSEN, R. et al. Comparison of the effects of Sertindole and Olanzapine on Cognition (SEROLA): A double-blind randomized 12-week study of patients diagnosed with schizophrenia. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, v. 4, n. 1, p. 4–14, 2014.

JUDD, L. L. et al. Phenothiazine Effects in Good Premorbid Schizophrenics Divided Into Paranoid-Nonparanoid Status. *Archives of General Psychiatry*, v. 29, n. 2, p. 207–211, 1973.

9.1.1.2. *Estudos com testes neuropsicológicos em desacordo aos critérios de seleção dos testes cognitivos desta revisão*

WANG, C. H. et al. A randomized controlled trial of olanzapine improving memory deficits in Han Chinese patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 144, n. 1–3, p. 129–135, 2013.

STRAUSS, W. H.; KLIESER, E.; LUETHCKE, H. Dyscognitive syndromes in neuroleptic therapy. *Pharmacopsychiatry*, v. 21, n. 6, p. 298–299, 1988.

SALETU, B. et al. Quantitative EEG, SPEM, and Psychometric Studies in Schizophrenics before and during Differential Neuroleptic Therapy. *Pharmacopsychiatry*, v. 19, p. 434–437, 1986.

9.1.1.3. *Estudos com amostra exclusiva de pacientes com transtorno bipolar*

RAKOFSKY, J. J. et al. Cognitive effects of quetiapine XR in patients with euthymic bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 34, n. 3, p. 383–385, 2014.

9.1.1.4. *Estudos incluídos nas metanálises do artigo 1*

Seguem abaixo os estudos incluídos nas metanálises do artigo 1, numerados de 1 a 54. As numerações a seguir servem para identificação dos estudos nas próximas sessões deste anexo.

- (1) ABDOLAHIAN, E.; MOHARERI, F.; BORDBAR, M. R. F. Haloperidol versus risperidone: A comparison of beneficial effect on cognitive function of patients

- with chronic schizophrenia. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*, v. 2, n. 1, p. 14–20, 2008.
- (2) BELLACK, A. S. et al. Do clozapine and risperidone affect social competence and problem solving? *The American journal of psychiatry*, v. 161, n. 2, p. 364–367, fev. 2004.
  - (3) BENDER, S. et al. Influence of atypical neuroleptics on executive functioning in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind comparison of olanzapine vs. clozapine. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 9, n. 2, p. 135–145, 2006.
  - (4) BILDER, R. M. et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, v. 159, n. 6, p. 1018–1028, 2002.
  - (5) BOULAY, L. J. et al. Dissociating medication effects from learning and practice effects in a neurocognitive study of schizophrenia: Olanzapine versus haloperidol. *Cognitive Neuropsychiatry*, v. 12, n. 4, p. 322–338, 2007.
  - (6) BUCHANAN, R. W.; HOLSTEIN, C.; BREIER, A. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biological Psychiatry*, v. 36, n. 11, p. 717–725, 1994.
  - (7) CLASSEN, W. et al. Comparison of sensorimotor and cognitive performance of acute schizophrenic inpatients treated with remoxipride or haloperidol. *Neuropsychobiology*, v. 21, n. 3, p. 131–140, 1989.
  - (8) GALLHOFER, B. et al. Course of recovery of cognitive impairment in patients with schizophrenia: A randomised double-blind study comparing sertindole and haloperidol. *Pharmacopsychiatry*, v. 40, n. 6, p. 275–286, 2007.
  - (9) GEFFEN, Y. et al. BL-1020, a new  $\gamma$ -aminobutyric acid-enhanced antipsychotic: Results of 6-week, randomized, double-blind, controlled, efficacy and safety study. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 73, n. 9, p. e1168–e1174, set. 2012.
  - (10) GREEN, M. F. et al. Does risperidone improve verbal working memory in

- treatment-resistant schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, v. 154, n. 6, p. 799–804, 1997.
- (11) GREEN, M. F. et al. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: A two-year comparison with risperidone. *Biological Psychiatry*, v. 51, n. 12, p. 972–978, jun. 2002.
- (12) GROOTENS, K. P. et al. Effects on cognitive functioning after olanzapine-ziprasidone crossover in recent-onset schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, v. 20, n. 12, p. 907–912, dez. 2010.
- (13) HARVEY, P. D. et al. Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: A large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology*, v. 169, n. 3–4, p. 404–411, set. 2003.
- (14) HARVEY, P. D. et al. Treatment of cognitive impairment in early psychosis: A comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *American Journal of Psychiatry*, v. 162, n. 10, p. 1888–1895, 2005.
- (15) HARVEY, P. D. et al. Improvement in social competence with short-term atypical antipsychotic treatment: A randomized, double-blind comparison of quetiapine versus risperidone for social competence, social cognition, and neuropsychological functioning. *American Journal of Psychiatry*, v. 163, n. 11, p. 1918–1925, 2006.
- (16) HARVEY, P. D. et al. A randomized double-blind comparison of ziprasidone vs. clozapine for cognition in patients with schizophrenia selected for resistance or intolerance to previous treatment. *Schizophrenia Research*, v. 105, n. 1–3, p. 138–143, out. 2008.
- (17) HARVEY, P. D. et al. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone. *Schizophrenia Research*, v. 127, n. 1–3, p. 188–194, 2011.
- (18) HARVEY, P. D. et al. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: A short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. *European Neuropsychopharmacology*, v. 23, n. 11, p. 1373–1382, nov. 2013



- (19) HARVEY, P. D.; BOWIE, C. R.; LOEBEL, A. Neuropsychological Normalization With Long-Term Atypical Antipsychotic Treatment: Results of a Six-Month. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 18, p. 54–63, 2006.
- (20) HARVEY, P. D.; SIU, C. O.; ROMANO, S. Randomized, controlled, double-blind, multicenter comparison of the cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacology*, v. 172, n. 3, p. 324–332, 2004.
- (21) HEILIZER, F. The effects of chlorpromazine upon psychomotor and psychiatric behavior of chronic schizophrenic patients. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, v. 128, n. 4, p. 358–364, 1959.
- (22) KEE, K. S. et al. Risperidone versus haloperidol for perception of emotion in treatment-resistant schizophrenia: Preliminary findings. *Schizophrenia Research*, v. 31, n. 2–3, p. 159–165, 1998.
- (23) KEEFE, R. S. E. et al. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *American Journal of Psychiatry*, v. 161, p. 985–995, 2004.
- (24) KEEFE, R. S. E. et al. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 81, n. 1, p. 1–15, 2006a.
- (25) KEEFE, R. S. E. et al. Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis. *Biological Psychiatry*, v. 59, n. 2, p. 97–105, jan. 2006b.
- (26) KEEFE, R. S. E. et al. Effects of Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone on Neurocognitive Function in Early Psychosis: A Randomized, Double-Blind 52-Week Comparison. *American Journal of Psychiatry*, v. 164, n. 7, p. 1061–1071, 2007a.
- (27) KEEFE, R. S. E. et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Archives of General Psychiatry*, v. 64, n. 6, p. 633–647, jun. 2007b.

- (28) KERN, R. S. et al. Risperidone vs. haloperidol on reaction time, manual dexterity, and motor learning in treatment-resistant schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, v. 44, n. 8, p. 726–732, 1998.
- (29) KERN, R. S. et al. Risperidone versus haloperidol on secondary memory: Can newer medications aid learning? *Schizophrenia Bulletin*, v. 25, n. 2, p. 223–232, 1999.
- (30) KRAKOWSKI, M. I.; CZOBOR, P.; NOLAN, K. A. Atypical antipsychotics, neurocognitive deficits, and aggression in schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 28, n. 5, p. 485–493, 2008.
- (31) LEE, S.M. et al. Effects of antipsychotics on cognitive performance in drug-naive schizophrenic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 31, n. 5, p. 1101–1107, jun. 2007
- (32) LINDENMAYER, J.-P. et al. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 68, n. 3, p. 368–379, mar. 2007.
- (33) LIU, S. K. et al. Effects of atypical neuroleptics on sustained attention deficits in schizophrenia: A trial of risperidone versus haloperidol. *Neuropsychopharmacology*, v. 22, n. 3, p. 311–319, 2000.
- (34) LJUBIN, T. et al. A Preliminary Study of the Comparative Effects of Olanzapine and Fluphenazine on Cognition in Schizophrenic Patients. *Human Psychopharmacology*, v. 15, p. 513–519, 2000.
- (35) MCGURK, S. R. et al. The effects of risperidone vs haloperidol on cognitive functioning in treatment-resistant schizophrenia: the Trail Making Test. *CNS spectrums*, v. 2, p. 60–64, 1997.
- (36) MCGURK, S. R. et al. Antipsychotic and anticholinergic effects on two types of spatial memory in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 68, n. 2–3, p. 225–233, jun. 2004.
- (37) MCGURK, S. R. et al. The Effects of Clozapine and Risperidone on Spatial Working Memory in Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatric*, v.

- 162, p. 1013–1016, 2005.
- (38) MELTZER, H. Y. et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 69, n. 2, p. 274–285, 2008.
- (39) MILAS, D. Z. et al. Some memory span functions and motor speed in schizophrenics treated with olanzapine versus fluphenazine. *Psychiatria Danubina*, v. 11, n. 1–2, p. 55–59, 1999.
- (40) MORTIMER, A. M. et al. Treatment with amisulpride and olanzapine improve neuropsychological function in schizophrenia. *Human psychopharmacology*, v. 22, n. 7, p. 445–454, out. 2007.
- (41) PENN, D. L. et al. The effects of antipsychotic medications on emotion perception in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Schizophrenia Research*, v. 115, n. 1, p. 17–23, 2009.
- (42) PURDON, S. E. et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Archives of General Psychiatry*, v. 57, n. 3, p. 249–258, mar. 2000.
- (43) PURDON, S. E. et al. Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, v. 26, n. 2, p. 137–149, mar. 2001.
- (44) RÉMILLARD, S.; POURCHER, E.; COHEN, H. The effect of neuroleptic treatments on executive function and symptomatology in schizophrenia: A 1-year follow up study. *Schizophrenia Research*, v. 80, n. 1, p. 99–106, 2005.
- (45) RÉMILLARD, S.; POURCHER, E.; COHEN, H. Long-term effects of risperidone versus haloperidol on verbal memory, attention, and symptomatology in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, v. 14, n. 1, p. 110–118, 2008.
- (46) RIEDEL, M. et al. Effects of risperidone and quetiapine on cognition in patients with schizophrenia and predominantly negative symptoms. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v. 257, n. 6, p. 360–370, 2007a.

- (47) RIEDEL, M. et al. Efficacy of olanzapine versus quetiapine on cognitive dysfunctions in patients with an acute episode of schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v. 257, n. 7, p. 402–412, 2007b.
- (48) ROBERTS, D. L. et al. Antipsychotic medication and social cue recognition in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research*, v. 178, n. 1, p. 46–50, 2010.
- (49) ROSENHECK, R. et al. Effectiveness and Cost of Olanzapine and Haloperidol in the Treatment of Schizophrenia. *Journal of the American Medical Association*, v. 290, n. 20, p. 2693–2702, 2003.
- (50) SERGI, M. J. et al. Social Cognition and Neurocognition: Effects of Risperidone, Olanzapine, and Haloperidol. *American Journal of Psychiatry*, v. 164, n. 10, p. 1585–1592, 2007.
- (51) SMITH, R. C. et al. The effects of olanzapine on neurocognitive functioning in medication-refractory schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 4, n. 3, p. 239–250, set. 2001.
- (52) VAN VEELLEN, N. M. J. et al. Short term neurocognitive effects of treatment with ziprasidone and olanzapine in recent onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 120, n. 1–3, p. 191–198, 2010.
- (53) VELLIGAN, D. I. et al. Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophrenia Research*, v. 53, n. 3, p. 239–248, jan. 2002.
- (54) WAGNER, M. et al. Cognitive improvement in schizophrenic patients does not require a serotonergic mechanism: Randomized controlled trial of olanzapine vs amisulpride. *Neuropsychopharmacology*, v. 30, n. 2, p. 381–390, 2005.

Os 54 estudos incluídos na revisão sistemática correspondem a 42 ensaios clínicos randomizados duplo-cego, conforme as relações a seguir:

- Os artigos 2 e 37 analisam o mesmo ensaio clínico;
- Os artigos 12 e 52 analisam o mesmo ensaio clínico;
- Os artigos 19 e 20 analisam o mesmo ensaio clínico;
- Os artigos 10, 22, 28, 29, 35 e 36 analisam o mesmo ensaio clínico;

- Os artigos 23 e 25 analisam o mesmo ensaio clínico;
- Os artigos 27 e 41 analisam o mesmo ensaio clínico;
- Os artigos 34 e 39 analisam o mesmo ensaio clínico;

## **Artigo 2**

No artigo 2, além das exclusões realizadas no artigo 1 (9 estudos excluídos por impossibilidade de imputação dos dados faltantes, 3 estudos excluídos por adoção de testes cognitivos em desacordo com os critérios desta revisão e 1 estudo excluído por avaliação exclusiva de pacientes com transtorno bipolar), todos os estudos incluídos na fase de elegibilidade (238 artigos) que não avaliaram haloperidol foram excluídos das análises estatísticas.

### *9.1.1.5. Estudos excluídos do artigo 2 por não avaliarem haloperidol*

2, 3, 7, 9, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 26, 27, 34, 37, 38, 39, 40, 41, 46, 47, 48, 52, 54 (conforme numeração utilizada na sessão 9.1.1.4).

### *9.1.1.6. Estudos incluídos no artigo 2*

1, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 14, 22, 23, 24, 25, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 42, 43, 44, 45, 49, 50, 51, 53 (conforme numeração utilizada na sessão 9.1.1.4).

## **9.1.2. Características dos estudos incluídos nas análises**

As características dos estudos individuais foram organizadas em uma “tabela de extração de dados clínicos e metodológicos”, composta por 29 itens (cada item correspondendo a uma coluna da tabela). As tabelas referentes aos estudos incluídos nos artigos 1 e 2 encontram-se nos anexos 3 e 4 desta tese, respectivamente. Para uma maior compreensão dos resultados apresentados, estão explicados abaixo todas as características avaliadas (por coluna da tabela):

Coluna 1	Identificação ( <i>Study ID</i> )
Coluna 2	Nome do autor e ano de publicação ( <i>First author, year</i> )
Coluna 3	Multicentricidade ( <i>Multicenter Study</i> )
Coluna 4	Origem do recrutamento ( <i>Recruitment</i> )
Coluna 5	Patrocínio da indústria farmacêutica ( <i>Pharmaceutical sponsorship</i> )
Coluna 6	Tempo de seguimento de estudo ( <i>Follow-up</i> )
Coluna 7	Duração do período de substituição entre esquemas antipsicóticos prévios e a intervenção em análise ( <i>washout or overlap titration period</i> ): <ul style="list-style-type: none"><li>• Substituição com <i>washout period</i>: neste caso, a suspensão dos antipsicóticos utilizados antes do estudo foi seguida por um período sem uso de medicações ativas;</li><li>• Substituição por <i>cross-titration period</i>: a retirada gradual dos antipsicóticos prévios foi realizada concomitantemente à introdução gradual das intervenções em estudo. Nesta situação, não houve um período livre de medicação ativa;</li><li>• Substituição sem sobreposição de titulação (<i>titration period without overlap</i>): a retirada dos antipsicóticos prévios antecedeu a introdução dos antipsicóticos em estudo, na ausência de períodos de <i>washout</i> ou de titulação.</li></ul>
Coluna 8	Estudos com pacientes com uso prévio de antipsicóticos ( <i>Previous use of antipsychotics</i> ) <p>Este item considerou o uso prévio de antipsicóticos nas amostras dos estudos, classificando-o de três formas:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Quando toda a amostra do estudo, ou a maior parte dela (<math>\geq 50\%</math>), apresentou história prévia de uso de antipsicóticos, o estudo foi classificado como “Yes” na respectiva coluna;</li></ul>

- Quando toda a amostra do estudo não apresentou história prévia de uso de antipsicóticos, o estudo foi classificado como “No” na respectiva coluna;
- Quando menos de 50% da amostra apresentou história prévia de uso de antipsicóticos, o estudo foi classificado como “Partially” na respectiva coluna.

Coluna 9 Estudos com pacientes em primeiro episódio psicótico (*First Episode of Psychosis, FEP Study*)

Os estudos que avaliaram exclusivamente pacientes em primeiro episódio psicótico foram classificados como “Yes” na respectiva coluna, os demais estudos receberam a classificação “No”. Exceção foi dada ao estudo 8, classificado como “Partially” visto que apenas 53% da sua amostra correspondia a pacientes em primeiro episódio psicótico.

Coluna 10 Estudos com pacientes com psicose refratária ao tratamento (*Treatment resistant psychosis*)

Os estudos que avaliaram exclusivamente pacientes com psicose refratária ao tratamento receberam a classificação “Yes” na respectiva coluna, os demais estudos receberam a classificação “No”. O conceito de refratariedade respeitou as definições adotadas em cada estudo individual.

Coluna 11 Estudos com transtorno por uso de substâncias como critério de exclusão (*SUD as an exclusion criteria*).

Os estudos que incluíram o Transtorno por Uso de Substâncias como critério de exclusão receberam a classificação “Yes” na respectiva coluna, os demais estudos receberam a classificação “No”.

Coluna 12 Nome dos antipsicóticos estudados (*Antipsychotic*)

Coluna 13 Número de pacientes incluídos em cada braço (*Nº included*)

Este item apresenta o número de pacientes que foram submetidos à testagem cognitiva em cada braço do estudo, no início do estudo (*baseline*).

Coluna 14 Média e desvio-padrão da idade dos pacientes (*Age, years*)

Este item refere-se à idade média dos pacientes submetidos à testagem cognitiva no início do estudo (*baseline*).

Coluna 15 Percentual de homens na amostra (*Male*)

Este item refere-se ao sexo (percentual masculino) dos pacientes submetidos à testagem cognitiva no início do estudo (*baseline*).

Coluna 16 Dose mínima e máxima dos antipsicóticos utilizados (*Dose min-max, mg/ day*)

Coluna 17 Média e desvio-padrão das doses dos antipsicóticos utilizados (*Dose mean-SD, mg/ day*)

Coluna 18 Esquema de doses dos antipsicóticos (*Dosing Schedule*)

Os estudos individuais adotaram doses fixas, flexíveis ou mistas de antipsicóticos, tendo sido classificados como “*fixed*”, “*flexible*” ou “*both*” na respectiva coluna. Para os estudos de esquema misto, os resultados adotados nas colunas 16 e 17 referem-se à etapa de dose flexível.

Coluna 19 Instrumento diagnóstico (*DSM*)

Todos os estudos incluídos utilizaram o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)* como instrumento diagnóstico. Nesta coluna, foram descritas as edições do DSM utilizadas em cada estudo.

Coluna 20 Esquizofrenia (*Schizophrenia*)

Este item apresenta o número de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia incluídos no estudo.



- Coluna 21 Transtorno esquizoafetivo (*Schizoaffective disorder*)  
Este item apresenta o número de pacientes com diagnóstico de transtorno esquizoafetivo incluídos no estudo.
- Coluna 22 Transtorno esquizofreniforme (*Schizophreniform disorder*)  
Este item apresenta o número de pacientes com diagnóstico de transtorno esquizofreniforme incluídos no estudo.
- Coluna 23 Status do paciente quanto à hospitalização (*Patients status*)  
Os estudos que avaliaram exclusivamente pacientes hospitalizados receberam a classificação “*inpatients*” na respectiva coluna; estudos que avaliaram exclusivamente pacientes não hospitalizados receberam a classificação “*outpatients*”; estudos que incluíram pacientes hospitalizados e não hospitalizados foram classificados como “*both*”.
- Coluna 24 Instrumento utilizado para avaliação da severidade da doença no início do estudo (*Baseline severity scale*)
- Coluna 25 Severidade da doença no início do estudo (*Mean baseline severity*)  
Este item apresentou os resultados dos instrumentos de avaliação da severidade da doença aplicados no início do estudo.
- Coluna 26 Escolaridade (*Education*)  
Descrição da média e desvio-padrão dos anos de estudos dos pacientes avaliados.
- Coluna 27 Duração da doença (*Duration of illness*)  
Descrição da média e desvio-padrão dos anos de doença dos pacientes avaliados no estudo.
- Coluna 28 Idade de início da doença (*Age of illness onset*)  
Descrição da média e desvio-padrão da idade de início da doença dos pacientes avaliados no estudo.

Coluna 29 Uso anticolinérgicos durante o estudo (*Anticholinergics*)

Os estudos que permitiram o uso de anticolinérgicos durante o seguimento dos pacientes receberam a classificação “Yes” na respectiva coluna, os demais receberam a classificação “No”. Exceção foi dada aos artigos 27 e 41, classificados como “*Partially*” visto que apenas um dos seus braços recebeu permissão de uso de anticolinérgicos.

As tabelas 13 e 14 resumem as principais características dos 42 ensaios clínicos incluídos nesta tese (artigo 1). Para avaliação dos resultados específicos do artigo 2, sugere-se a leitura da seção *Resultados* desse artigo.

*Tabela 13. Características da amostra total dos pacientes incluídos no artigo 1*

(*n* = 5866)

Idade (anos)	37,59 (11,80)
Sexo	Masculino: 74,33%
	Feminino: 25,57%
Diagnóstico	Esquizofrenia: 80,91%
	Transtorno esquizotípico: 12,59%
	Transtorno esquizofreniforme: 6,49%
Escolaridade (anos)	12,51 (4,81)
Tempo de doença (anos)	12,33 (10,64)
Idade de início da doença (anos)	23,94 (7,88)
PANSS total no início do estudo	81,42 (18,48)

Legenda:

- Os resultados da Tabela 13 estão apresentados em média e desvio-padrão ou percentual (%) em relação ao total da amostra;
- *n* = número total de indivíduos incluídos na análise do artigo 1;

- PANSS total = *Positive and Negative Syndrome Scale* – total score.

Tabela 14. Características dos ensaios clínicos incluídos no artigo 1 (n = 42)

		n	%
Multicentricidade	Estudos multicêntricos	29	69,05%
	Estudos unicêntricos	9	21,43%
	Informação indisponível	4	9,52%
Continentalidade	América do Norte	25	59,52%
	Europa	9	21,43%
	Asia	2	4,76%
	América do Sul	0	0,00%
	África	0	0,00%
	Oceania	0	0,00%
	Intercontinental	3	7,14%
	Informação indisponível	3	7,14%
Nível socioeconômico	Países desenvolvidos	35	83,33%
	Países subdesenvolvidos	4	9,52%
	Informação indisponível	3	7,14%
Patrocínio de indústria farmacêutica	Sim	36	85,71%
	Não	2	4,76%
	Informação indisponível	4	9,52%
Tempo de seguimento	< 6 meses	33	61,11%
	≥ 6 meses	21	38,89%
Substituição AP prévio x AP do estudo	Com <i>washout period</i>	22	52,38%
	Sem <i>washout period</i>	14	33,33%
	<i>Drug-naïve</i>	2	4,76%
	Informação indisponível	4	9,52%
Uso prévio de AP	Sim	27	64,29%
	Não	2	4,76%
	Parcial	7	16,67%
	Informação indisponível	6	14,29%
	Sim	4	9,52%

Estudos de primeiro episódio psicótico	Não	37	88,10%
	Parcial	1	2,38%
Estudos de refratariedade	Sim	7	16,67%
	Não	35	83,33%
TUS como critério de exclusão	Sim	28	66,67%
	Não	11	26,19%
	Informação indisponível	3	7,14%
Geração dos antipsicóticos	Antipsicóticos atípicos	41	62,12%
	Antipsicóticos típicos	25	37,88%
Esquema de administração	Doses flexíveis	32	74,42%
	Doses fixas	5	11,63%
	Ambos (dose fixa + flexível)	5	11,63%
	Informação indisponível	1	2,33%
Status do paciente	Paciente em internação psiquiátrica	12	28,57%
	Paciente ambulatorial	10	23,81%
	Pacientes internados + ambulatoriais	15	35,71%
	Informação indisponível	5	11,90%
Uso permitido de anticolinérgicos	Sim	30	71,43%
	Não	2	4,76%
	Uso parcial (apenas em um braço)	1	2,38%
	Informações indisponíveis	9	21,43%

Legenda: n = número de ensaios clínicos; % = percentual em relação ao total de ensaios clínicos; AP = antipsicóticos; TUS = transtorno por uso de substâncias.

Os percentuais apresentados na Tabela 13 foram estimados considerando apenas os estudos que descreveram as suas variáveis em seus artigos. A ausência de dados disponíveis de um estudo não permitiu que o mesmo fosse incluído na estimativa de determinada característica, conforme apresentado na Tabela 15 (a

Tabela 15 segue a identificação do estudos apresentada na seção 9.1.1.4. deste anexo).

*Tabela 15. Estudos não incluídos na estimativa das características da amostra total de pacientes incluídos no artigo 1 (por ausência de dados disponíveis)*

	Identificação do estudo
Estudos não incluídos na estimativa da média da idade	1 e 25
Estudos não incluídos na estimativa do percentual de homens e mulheres	25
Estudos não incluídos na estimativa do PANSS total	2, 4, 6, 7, 10, 11, 14, 20, 21, 22, 25, 27, 28, 29, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 42, 44, 45, 48, 50, 53.
Estudos não incluídos na estimativa da escolaridade	1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 30, 32, 34, 37, 38, 39, 40, 46, 47, 48, 51, 52, 53.
Estudos não incluídos na estimativa do tempo de doença	1, 2, 3, 10, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 24, 25, 26, 31, 32, 34, 37, 39, 40, 41, 45, 49, 50, 53.
Estudos não incluídos na estimativa da idade de início da doença	1, 2, 6, 7, 9, 12, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 37, 39, 40, 41, 50, 51, 52.

## 9.2. RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES DIRETAS (PAIRWISE META-ANALYSES)

No artigo 1, foram estimadas *pairwise meta-analysis* entre todas as comparações diretas presentes na rede. Nesta seção, optou-se por apresentar

apenas as metanálises com resultados estatisticamente significativos; no anexo 5, encontram-se todas as comparações diretas realizadas. Em relação ao artigo 2, todas as *pairwise meta-analysis* foram apresentadas na figura 2 do respectivo artigo.

### 9.2.1. Domínio 1: Velocidade de processamento

No domínio velocidade de processamento, a única metanálise com resultado estatisticamente significativo refere-se à comparação direta entre olanzapina e haloperidol, com resultados favoráveis à olanzapina (MD 0.27; 95%-CI: 0.01 to 0.53), conforme o *forest plot* abaixo:

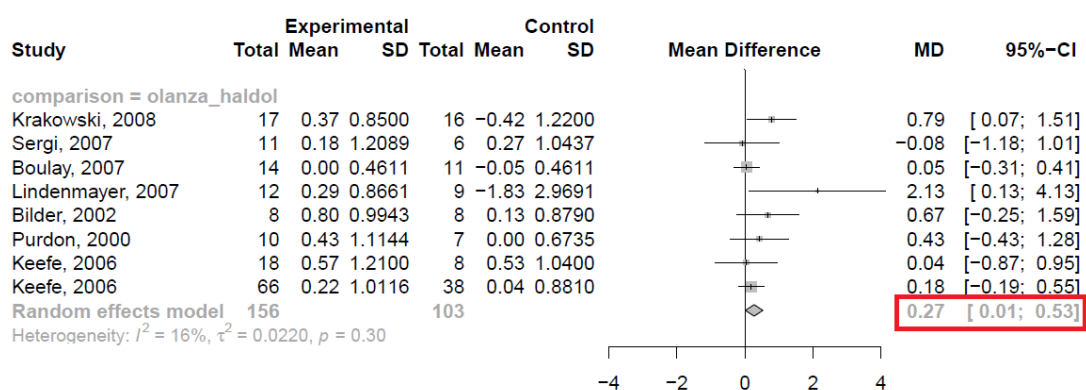


Figura 6 – Representação gráfica da metanálise convencional comparando olanzapina versus haloperidol no domínio velocidade de processamento

### 9.2.2. Domínio 2: Atenção

No domínio atenção, a única metanálise com resultado estatisticamente significativo refere-se à comparação direta entre quetiapina e olanzapina, com resultados favoráveis à quetiapina (MD 0.47; 95%-CI: 0.09 to 0.85), conforme o *forest plot* abaixo:

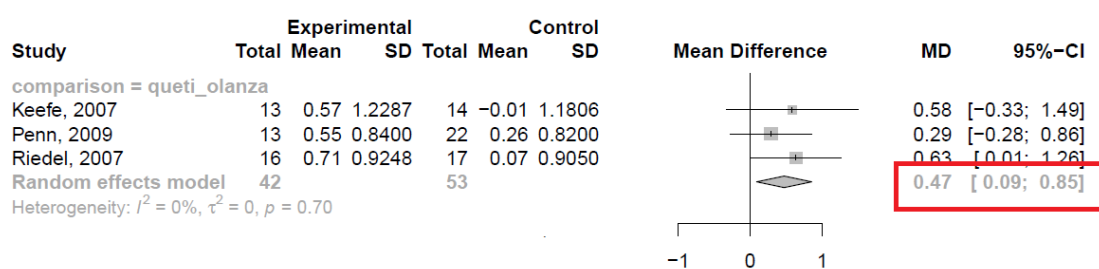


Figura 7 – Representação gráfica da metanálise convencional comparando quetiapina versus olanzapina no domínio atenção

### 9.2.3. Domínio 3: Performance motora

No domínio performance motora, a única metanálise com resultado estatisticamente significativo refere-se à comparação direta entre olanzapina e haloperidol, com resultados favoráveis à olanzapina (MD 0.24; 95%-CI: 0.04 to 0.43), conforme o *forest plot* abaixo:

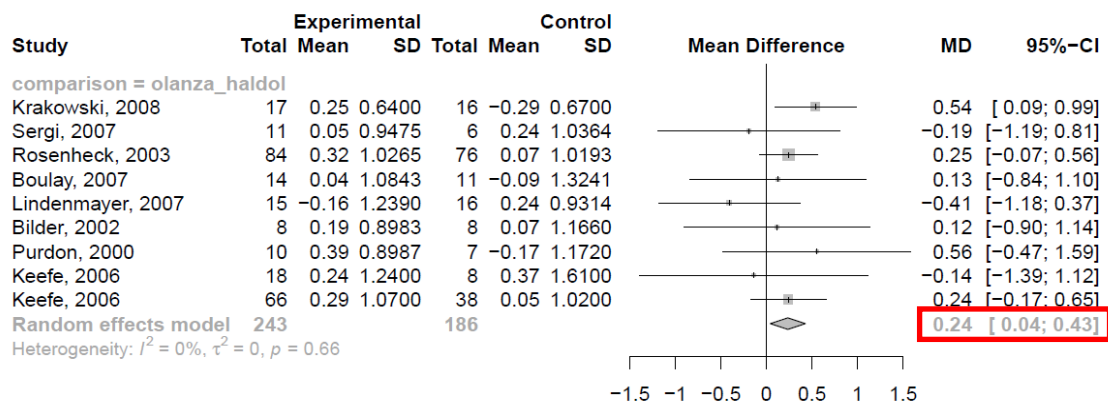


Figura 8 – Representação gráfica da metanálise convencional comparando olanzapina versus haloperidol no domínio performance motora

### 9.2.4. Domínio 4: Visioconstrução

No domínio visioconstrução, a única metanálise com resultado estatisticamente significativo refere-se à comparação direta entre olanzapina e haloperidol, com resultados favoráveis à olanzapina (MD 0.44; 95%-CI: 0.04 to 0.84), conforme o *forest plot* abaixo:

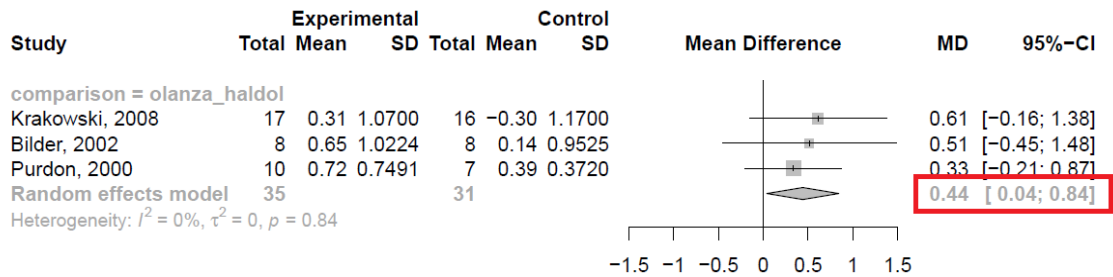


Figura 9 – Representação gráfica da metanálise convencional comparando olanzapina versus haloperidol no domínio visioconstrução

**9.2.5. Domínio 5: Memória e aprendizagem verbal**

Neste domínio, a única metanálise com resultado estatisticamente significativo refere-se à comparação direta entre olanzapina e clozapina, com resultados favoráveis à olanzapina (MD 0.49; 95%-CI: 0.01 to 0.97), conforme o *forest plot* abaixo:

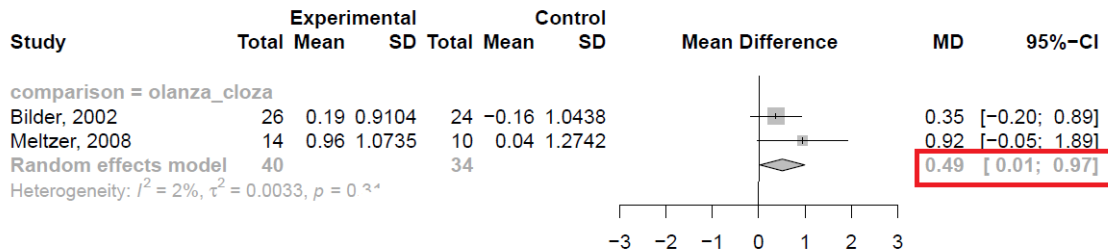


Figura 10 – Representação gráfica da metanálise convencional comparando olanzapina versus clozapina no domínio memória e aprendizagem verbal

**9.2.6. Domínio 6: Aprendizagem visual**

Neste domínio, não houve comparações diretas com resultados estatisticamente significativos.



### 9.2.7. Domínio 7: Memória de trabalho

Neste domínio, não houve comparações diretas com resultados estatisticamente significativos.

### 9.2.8. Domínio 8: Funções executivas

Neste domínio, a única metanálise com resultado estatisticamente significativo refere-se à comparação direta entre risperidona e haloperidol, com resultados favoráveis à risperidona (MD 0.31; 95%-CI 0.04 to 0.59), conforme o *forest plot* abaixo:

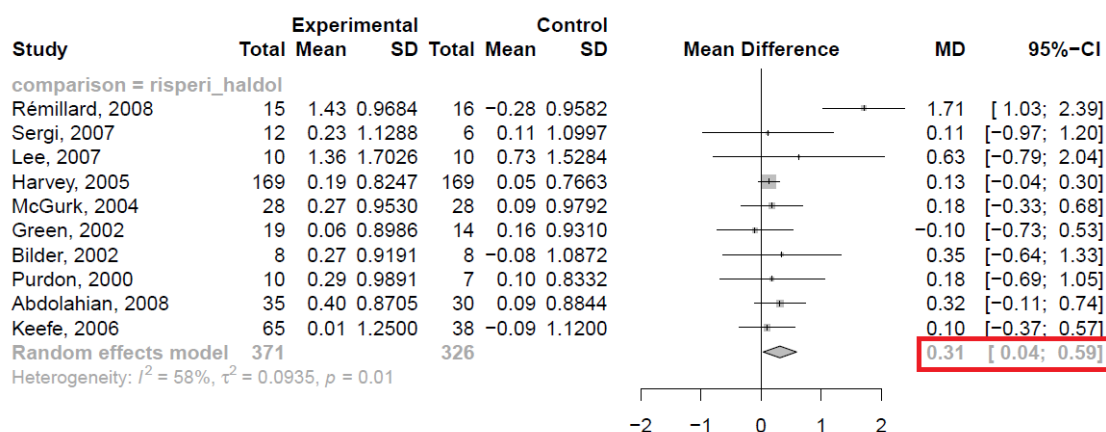


Figura 11 – Representação gráfica da metanálise convencional comparando risperidona versus haloperidol no domínio funções executivas

### 9.2.9. Domínio 9: Cognição social

Neste domínio, não houve comparações diretas com resultados estatisticamente significativos.

### 9.2.10. Domínio 10: Escore cognitivo global

No escore cognitivo global (escore cognitivo composto), a única metanálise com resultado estatisticamente significativo refere-se à comparação direta entre olanzapina e clozapina, com resultados favoráveis à olanzapina (MD 0.41; 95%CI 0.08 - 0.74), conforme o *forest plot* abaixo:

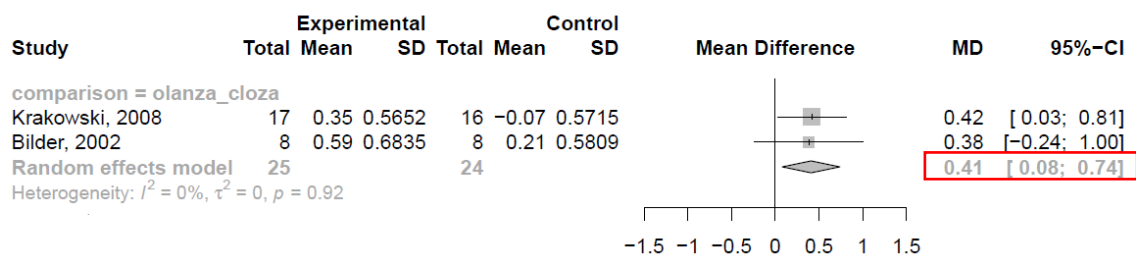


Figura 12 – Representação gráfica da metanálise convencional comparando olanzapina versus clozapina no escore cognitivo global.

## 9.3. RESULTADOS DAS METANÁLISES EM REDE

### 9.3.1. Domínio 1: Velocidade de processamento

A metanálise em rede para o domínio velocidade de processamento incluiu 32 ensaios clínicos randomizados (em 43 publicações científicas), com amostra total de 3.135 pacientes (71,35% homens) e com idade média de 37,35 anos (SD 9,25 anos).

Os estudos incluídos nesta metanálise são (conforme numeração utilizada na sessão 9.1.1.4): 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10 e 22 e 28 e 29 e 35 e 36 (mesmo ensaio clínico), 12 e 52 (mesmo ensaio clínico), 13, 14, 15, 16, 17, 19 e 20 (mesmo ensaio clínico), 21, 23 e 25 (mesmo ensaio clínico), 24, 26, 27 e 41 (mesmo ensaio clínico), 30, 32, 34 e 39 (mesmo ensaio clínico), 38, 40, 42, 43, 44 e 45 (mesmo ensaio clínico), 46, 47, 50, 53, 54.

*Análise da rede:* a rede incluiu quatorze intervenções, sendo as intervenções mais testadas os fármacos olanzapina, haloperidol e risperidona (Tabela 16). As

comparações diretas mais comuns foram haloperidol – olanzapina, haloperidol – risperidona e olanzapina – risperidona (Tabela 17).

*Tabela 16. Lista de antipsicóticos incluídos na rede “Velocidade de processamento” e número de estudos (n) que avaliaram cada intervenção.*

<i>Intervenções</i>	<i>n</i>
Amissulprida	2
Clorpromazina	1
Clozapina	5
Flufenazina	1
Haloperidol	15
Lurasidona	1
Olanzapina	19
Perfenazina	1
Placebo	2
Quetiapina	7
Remoxiprida	1
Risperidona	13
Sertindol	1
Ziprasidona	5

*Tabela 17. Comparações diretas incluídas na rede “Velocidade de processamento” e número de estudos (n) presentes em cada comparação*

<i>Comparações</i>	<i>n</i>
Amissulprida - Olanzapina	2
Clorpromazina - Placebo	1
Clozapina - Haloperidol	2

Clozapina - Olanzapina	4
Clozapina - Risperidona	1
Clozapina – Ziprasidona	1
Flufenazina – Olanzapina	1
Haloperidol - Olanzapina	8
Haloperidol - Quetiapina	2
Haloperidol - Remoxiprida	1
Haloperidol - Risperidona	7
Haloperidol - Sertindol	1
Lurasidona - Ziprasidona	1
Olanzapina - Perfenazina	1
Olanzapina - Quetiapina	3
Olanzapina – Risperidona	7
Olanzapina - Ziprasidona	3
Perfenazina - Quetiapina	1
Perfenazina – Risperidona	1
Perfenazina - Ziprasidona	1
Placebo - Risperidona	1
Quetiapina - Risperidona	4
Quetiapina - Ziprasidona	1
Risperidona - Ziprasidona	1

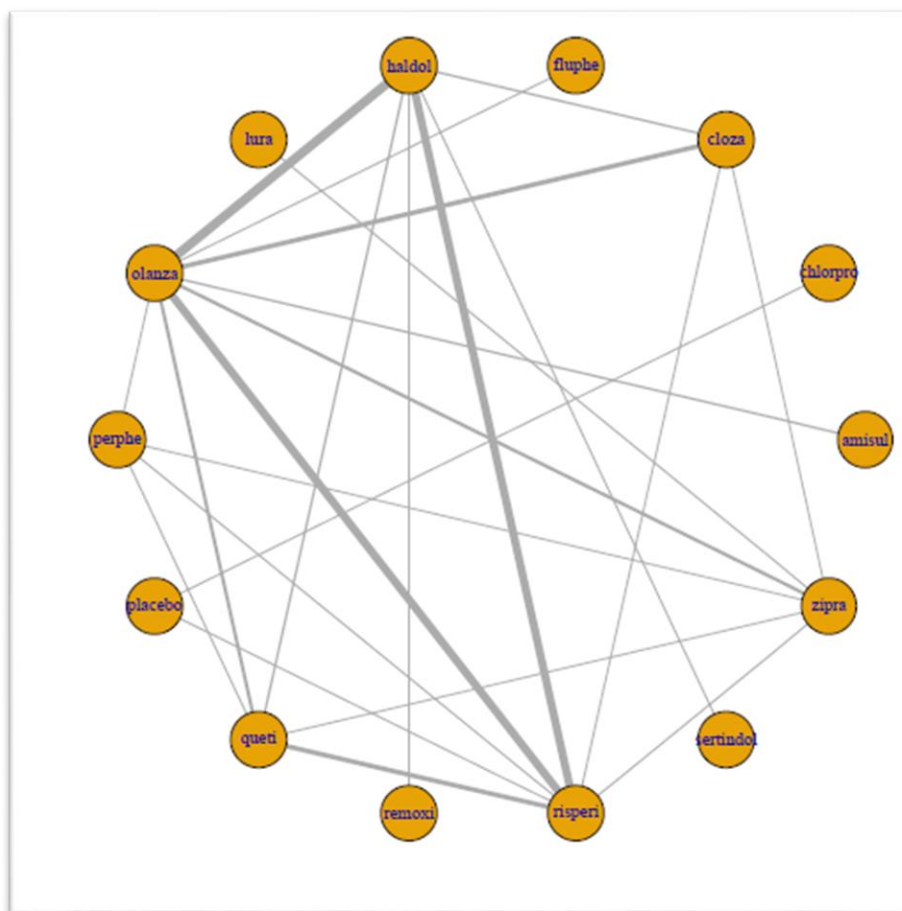


Figura 13 – Gráfico da rede “Velocidade de Processamento”

Legenda: amisul = amissulprida, chlorpro = clorpromazina, cloza = clozapina, haldol = haloperidol, fluphe = flufenazina, lura = lurasidona, olanza = olanzapina, perphe = perfenazina, queti = quetiapina, risperi = risperidona, remoxi = remoxiprida, zipra = ziprasidona.

#### 9.3.1.1. Cálculo da estimativa metanalítica

Estimou-se o efeito metanalítico como a diferença ponderada entre as médias (*weighted mean difference*) dos estudos incluídos na comparação. Foi adotado o modelo de efeito aleatório (por ter obtido o menor DIC: 133.25169) e os seguintes parâmetros para a inferência bayesiana: intervalo de “afinamento” (*thinning interval*) = 70, número de iterações de 20070:69980, número de cadeias = 4 e tamanho de amostra por cadeia = 714. As escolhas dos parâmetros bayesianos foram realizadas

pela identificação da menor correlação entre as intervenções no gráfico de “afinamento” (*thinning*) e pela identificação dos pontos de convergência do gráfico de *trace plot* (número de iterações). Os anexos 5 e 6 apresentam, respectivamente, as análises gráficas de “afinamento” e de *trace plot* em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*Avaliação de inconsistência:* pelo modelo de Node-Splitting, nenhuma inconsistência estatisticamente significativa foi encontrada entre as evidências diretas e indiretas da rede “velocidade de processamento”. O anexo 8 apresenta as avaliações de *Node-Splitting* em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*League Table:* as comparações finais entre as intervenções presentes na rede “velocidade de processamento” estão agrupadas na figura 2 (*league table*) do artigo 1 desta tese.

### 9.3.1.2. Ranqueamento

Seguem abaixo os resultados dos métodos SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking*) (Tabela 18) e do método simples de *Ranking* (Figura 14):

Tabela 18 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Velocidade de Processamento” pelo método SUCRA

Colocação	Intervenções	SUCRA
1º	Sertindol	0,89
2º	Amissulprida	0,74
3º	Flufenazina	0,73
4º	Perfenazina	0,66
5º	Clorpromazina	0,60
6º	Quetiapina	0,56
7º	Olanzapina	0,56
8º	Lurasidona	0,54
9º	Ziprasidona	0,44

10 <sup>o</sup>	Clozapina	0,42
11 <sup>o</sup>	Risperidona	0,38
12 <sup>o</sup>	Placebo	0,27
13 <sup>o</sup>	Haloperidol	0,22
14 <sup>o</sup>	Remoxiprida	0,00

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14
amisul	0,12	0,20	0,21	0,14	0,07	0,05	0,04	0,03	0,02	0,03	0,03	0,03	0,03	0,00
chlorpro	0,10	0,14	0,13	0,10	0,07	0,04	0,03	0,04	0,03	0,04	0,06	0,09	0,11	0,00
cloza	0,00	0,01	0,03	0,05	0,08	0,09	0,10	0,11	0,13	0,14	0,12	0,08	0,06	0,00
fluphe	0,36	0,14	0,10	0,07	0,04	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,04	0,11	0,01
haldol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04	0,07	0,14	0,23	0,28	0,21	0,00
lura	0,03	0,08	0,13	0,118	0,10	0,06	0,06	0,06	0,05	0,06	0,07	0,07	0,11	0,00
olanza	0,00	0,00	0,02	0,07	0,14	0,22	0,23	0,17	0,09	0,04	0,01	0,00	0,00	0,00
perphe	0,02	0,08	0,16	0,20	0,16	0,11	0,08	0,05	0,04	0,04	0,03	0,02	0,01	0,00
placebo	0,00	0,01	0,02	0,02	0,04	0,04	0,05	0,04	0,06	0,08	0,12	0,23	0,30	0,00
queti	0,00	0,02	0,05	0,115	0,15	0,18	0,13	0,12	0,10	0,06	0,04	0,02	0,01	0,00
remoxi	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,98
risperi	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,05	0,10	0,16	0,23	0,22	0,14	0,06	0,01	0,00
sertindol	0,37	0,32	0,15	0,06	0,04	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00
zipra	0,00	0,00	0,01	0,04	0,09	0,10	0,13	0,14	0,14	0,13	0,11	0,07	0,03	0,00

Figura 14 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Velocidade de Processamento” pelo método de Ranking

Legenda:

- Os resultados em fundo preto destacam a intervenção com a maior probabilidade de ocupar determinada posição, tendo-se excluído previamente todos os fármacos que já ocuparam posições superiores na colocação.

Tanto os resultados do método SUCRA quanto do método *Ranking* apontam a amisulprida e o sertindol como as intervenções com maior probabilidade de ocupar as primeiras posições no ranqueamento da rede “Velocidade de Processamento”. Além disso, os métodos convergem em estimar a remoxiprida à última colocação. Todavia, há importantes divergências dos métodos em relação às colocações de alguns fármacos: flufenazina (10 posições de diferença), clorpromazina (7 posições), lurasidona (4 posições), ziprasidona (2 posições), risperidona (3 posições) haloperidol (3 posições). Todavia, em ambos os métodos, o haloperidol, a remoxiprida e o placebo encontram-se dentre as 5 últimas colocações.

### 9.3.2. Domínio 2: Atenção

A metanálise de rede para o domínio *atenção* incluiu 27 ensaios clínicos randomizados (em 34 publicações científicas), com uma amostra total de 2.844 pacientes (73,13% homens) e com idade média de 36,12 anos (SD 9,07 anos).

Os estudos incluídos nesta metanálise são (conforme numeração utilizada na sessão 9.1.1.4. desta tese): 3, 4, 5, 9, 12 e 52 (mesmo ensaio clínico), 11, 13, 14, 15, 17, 19 e 20 (mesmo ensaio clínico), 23 e 25 (mesmo ensaio clínico), 24, 26, 27 e 41 (mesmo ensaio clínico), 29 e 36 (mesmo ensaio clínico), 33, 34 e 39 (mesmo ensaio clínico), 38, 42, 43, 44 e 45 (mesmo ensaio clínico), 46, 47, 50, 53, 54.

*Análise da rede:* a rede incluiu onze intervenções, sendo as intervenções mais testadas os fármacos olanzapina, risperidona e haloperidol (Tabela 19). As comparações diretas mais comuns foram haloperidol – risperidona e olanzapina – risperidona (Tabela 20).

*Tabela 19. Lista de antipsicóticos incluídos na rede “Atenção” e número de estudos (n) que avaliaram cada intervenção.*

<i>Intervenções</i>	<i>n</i>
Amissulprida	1
Clozapina	3
Flufenazina	1
Haloperidol	13
Lurasidona	1
Olanzapina	16
Perfenazina	1
Placebo	1
Quetiapina	7
Risperidona	15
Ziprasidona	4



*Tabela 20. Comparações diretas incluídas na rede “Atenção” e número de estudos (n) presentes em cada comparação*

<i>Comparações</i>	<i>n</i>
Amissulprida - Olanzapina	1
Clozapina - Haloperidol	1
Clozapina - Olanzapina	3
Clozapina - Risperidona	1
Flufenazina – Olanzapina	1
Haloperidol - Olanzapina	6
Haloperidol - Quetiapina	2
Haloperidol - Risperidona	9
Lurasidona - Ziprasidona	1
Olanzapina - Perfenazina	1
Olanzapina - Quetiapina	3
Olanzapina – Risperidona	7
Olanzapina - Ziprasidona	3
Perfenazina - Quetiapina	1
Perfenazina – Risperidona	1
Perfenazina - Ziprasidona	1
Placebo - Risperidona	1
Quetiapina - Risperidona	4
Quetiapina - Ziprasidona	1
Risperidona - Ziprasidona	1

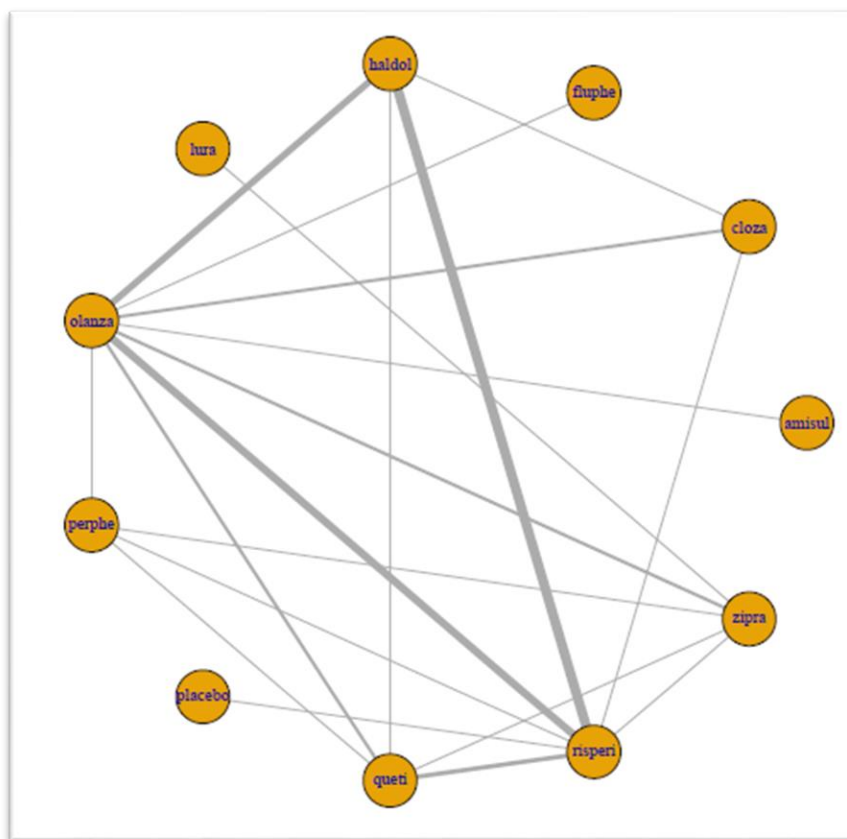


Figura 15 – Gráfico da rede “Atenção”

Legenda: amisul = amissulprida, cloza = clozapina, haldol = haloperidol, fluphe = flufenazina, lura = lurasidona, olanza = olanzapina, perphe = perfenazina, queti = quetiapina, risperi = risperidona, zipra = ziprasidona.

#### 9.3.2.1. Cálculo da estimativa metanalítica

Estimou-se o efeito metanalítico como a diferença ponderada entre as médias (*weighted mean difference*) dos estudos incluídos na comparação. Foi adotado o modelo de efeito aleatório (por ter obtido o menor DIC: 111.43877) e os seguintes parâmetros para a inferência bayesiana: intervalo de “afinamento” (*thinning interval*) = 20, número de iterações de 5020:25.000, número de cadeias = 4 e tamanho de amostra por cadeia = 1000. As escolhas dos parâmetros bayesianos foram realizadas pela identificação da menor correlação entre as intervenções no gráfico de “afinamento” (*thinning*) e pela identificação dos pontos de convergência do gráfico de

*trace plot* (número de iterações). Os anexos 6 e 7 apresentam, respectivamente, os gráficos de “afinamento” e de *trace plot* em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*Avaliação de inconsistência*: pelo modelo de Node-Splitting, nenhuma inconsistência estatisticamente significativa foi encontrada entre as evidências diretas e indiretas da rede “atenção”. O anexo 8 apresenta as avaliações de Node-Splitting em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*League Table*: as comparações finais entre as intervenções presentes na rede “atenção” estão agrupadas na figura 2 (*league table*) do artigo 1 desta tese.

### 9.3.2.2. Ranqueamento

Seguem abaixo os resultados do método SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking*) (Tabela 21) e do método simples de *Ranking* (Figura 16):

*Tabela 21– Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Atenção” pelo método SUCRA*

Colocação	Intervenções	SUCRA
1º	Amissulprida	0,8156
2º	Lurasidona	0,6941
3º	Quetiapina	0,6653
4º	Ziprasidona	0,5831
5º	Perfenazina	0,5827
6º	Clozapina	0,5534
7º	Flufenazina	0,5506
8º	Olanzapina	0,364
9º	Risperidona	0,3308
10º	Placebo	0,2447
11º	Haloperidol	0,1158

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11
amisul	0,50	0,17	0,08	0,05	0,05	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,04
cloza	0,05	0,12	0,13	0,13	0,11	0,11	0,09	0,081	0,08	0,07	0,04
fluphe	0,20	0,16	0,08	0,05	0,05	0,04	0,05	0,04	0,05	0,07	0,20
haldol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,03	0,07	0,20	0,38	0,32
lura	0,16	0,22	0,18	0,10	0,08	0,07	0,05	0,04	0,04	0,04	0,03
olanza	0,00	0,00	0,01	0,02	0,08	0,17	0,24	0,27	0,15	0,06	0,01
perphe	0,04	0,11	0,15	0,15	0,14	0,12	0,08	0,07	0,06	0,05	0,03
placebo	0,01	0,03	0,04	0,04	0,05	0,06	0,06	0,079	0,11	0,19	0,33
queti	0,03	0,11	0,19	0,23	0,20	0,13	0,07	0,02	0,01	0,00	0,00
risperi	0,00	0,00	0,01	0,02	0,05	0,13	0,21	0,25	0,25	0,08	0,01
zipra	0,01	0,06	0,15	0,20	0,19	0,14	0,10	0,06	0,04	0,02	0,01

Figura 16 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Atenção” pelo método de Ranking

Legenda:

- Os resultados em fundo preto destacam a intervenção com a maior probabilidade de ocupar determinada posição, excluindo-se previamente todos os fármacos que já ocuparam posições superiores na colocação.

Tanto os resultados do método SUCRA quanto do método *Ranking* apontam a amisulprida e a lurasidona como os antipsicóticos com maior probabilidade de ocupar as primeiras posições no ranqueamento da rede “Atenção.” Contudo, há divergências nas demais colocações: os fármacos olanzapina, risperidona, clozapina e haloperidol apresentam diferença de 2 posições em cada método de ranqueamento. A maior divergência ocorre com a flufenazina, que obteve a 7ª posição no *SUCRA* e a última posição no *Ranking*. Todavia, em ambos os métodos, o fármaco haloperidol e o placebo encontram-se dentre as quatro últimas colocações.

### 9.3.3. Domínio 3: Performance motora

A metanálise de rede para o domínio *performance motora* incluiu 16 ensaios clínicos randomizados (em 23 publicações científicas), com amostra total de 1.321 pacientes (77,24% homens) e com idade média de 37,04 anos (SD 8,57 anos).

Os estudos incluídos nesta metanálise são (conforme numeração utilizada na sessão 9.1.1.4. desta tese): 4, 5, 9, 10 e 22 e 28 e 29 e 35 e 36 (mesmo ensaio clínico), 11, 21, 23 e 25 (mesmo ensaio clínico), 24, 26, 30, 32, 34 e 39 (mesmo ensaio clínico), 42, 43, 49, 50.

*Análise da rede:* a rede incluiu oito intervenções, sendo as intervenções mais testadas os fármacos haloperidol, olanzapina e risperidona (Tabela 22). As comparações diretas mais comuns foram haloperidol – olanzapina, haloperidol – risperidona e olanzapina – risperidona (Tabela 23).

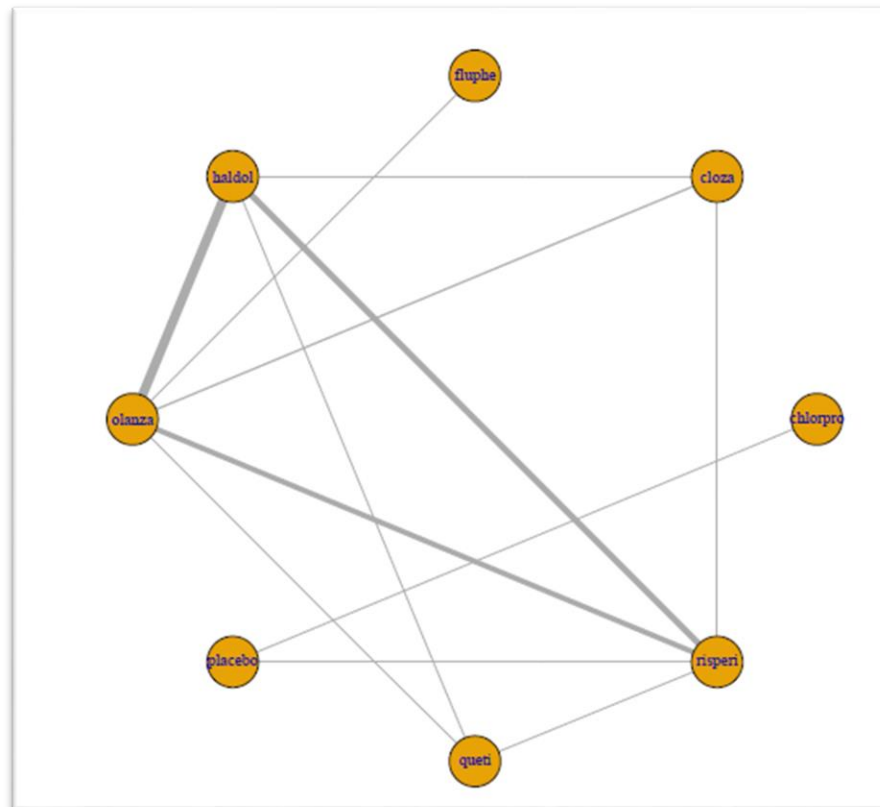
*Tabela 22. Lista de antipsicóticos incluídos na rede “Performance motora” e número de estudos (n) que avaliaram cada intervenção.*

<i>Intervenções</i>	<i>n</i>
Clorpromazina	1
Clozapina	2
Flufenazina	1
Haloperidol	12
Olanzapina	11
Placebo	2
Quetiapina	2
Risperidona	8

*Tabela 23. Comparações diretas incluídas na rede Performance motora” e número de estudos (n) presentes em cada comparação*

<i>Comparações</i>	<i>n</i>
Clorpromazina - Placebo	1
Clozapina - Haloperidol	2
Clozapina - Olanzapina	2
Clozapina - Risperidona	1
Flufenazina – Olanzapina	1
Haloperidol - Olanzapina	9
Haloperidol - Quetiapina	1
Haloperidol - Risperidona	6
Olanzapina - Quetiapina	1

Olanzapina – Risperidona	5
Placebo - Risperidona	1
Quetiapina - Risperidona	1



*Figura 17 – Gráfico da rede “Performance Motora”*

Legenda: chlorpro = clorpromazina, cloza = clozapina, haldol = haloperidol, fluphe = flufenazina, olanza = olanzapina, queti = quetiapina, risperi = risperidona.

### 9.3.3.1. Cálculo da estimativa metanalítica

Estimou-se o efeito metanalítico como a diferença ponderada entre as médias (*weighted mean difference*) dos estudos incluídos na comparação. Foi adotado o modelo de efeito fixo (por ter obtido o menor DIC: 59.96083) e os seguintes parâmetros para a inferência bayesiana: intervalo de “afinamento” (*thinning interval*) = 50, número de iterações de 50:50000, número de cadeias = 4 e tamanho de amostra por cadeia = 1000. As escolhas dos parâmetros bayesianos foram realizadas pela identificação da menor correlação entre as intervenções no gráfico de “afinamento” (*thinning*) e pela identificação dos pontos de convergência do gráfico de *trace plot* (número de iterações). Os anexos 6 e 7 apresentam, respectivamente, os gráficos de afinamento e de *trace plot* em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*Avaliação de inconsistência*: pelo modelo de Node-Splitting, nenhuma inconsistência estatisticamente significativa foi encontrada entre as evidências diretas e indiretas da rede “performance motora”. O anexo 8 apresenta as avaliações de Node-Splitting em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*League Table*: as comparações finais entre as intervenções presentes na rede “performance motora” estão agrupadas na figura 2 (*league table*) do artigo 1 desta tese.

### 9.3.3.2. Ranqueamento

Seguem abaixo os resultados do método SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking*) (Tabela 24) e do método simples de *Ranking* (Figura 18):

Tabela 24 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Performance Motora” pelo método SUCRA

Colocação	Intervenções	SUCRA
1º	Olanzapina	0,82
2º	Clozapina	0,76
3º	Quetiapina	0,66
4º	Flufenazina	0,60

5º	Risperidona	0,47
6º	Haloperidol	0,39
7º	Placebo	0,19
8º	Clorpromazina	0,11

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
chlorpro	0,02	0,01	0,02	0,03	0,03	0,05	<b>0,19</b>	0,65
cloza	0,19	0,28	<b>0,29</b>	0,17	0,05	0,02	0,00	0,00
fluphe	<b>0,38</b>	0,08	0,06	0,07	0,05	0,12	0,10	0,14
haldol	0,00	0,00	0,04	0,19	<b>0,35</b>	0,31	0,09	0,02
olanza	0,20	<b>0,42</b>	0,29	0,08	0,01	0,00	0,00	0,00
placebo	0,00	0,01	0,01	0,03	0,06	<b>0,20</b>	0,54	0,15
queti	0,21	0,18	0,18	0,15	0,10	0,11	0,05	0,02
risperi	0,00	0,02	0,12	<b>0,28</b>	0,36	0,19	0,03	0,00

Figura 18 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Performance Motora” pelo método de Ranking

Legenda:

- Os resultados em fundo preto destacam a intervenção com a maior probabilidade de ocupar determinada posição, tendo-se excluído anteriormente todos os fármacos que já ocuparam posições superiores na colocação.

No método simples de *Ranking*, a quetiapina apresenta maior probabilidade de ranqueamento entre a primeira (V1) e a quarta (V4) posições (0,21, 0,18, 0,18 e 0,15). Contudo, nenhum desses resultados superou as probabilidades dos fármacos flufenazina (V1), olanzapina (V2), clozapina (V3) e risperidona (V4). Dessa forma, não foi possível ranquear a quetiapina como principal intervenção dentre essas colocações. Associada à baixa probabilidade de a quetiapina ocupar as últimas quatro posições (0,10, 0,11, 0,05, 0,02), não foi possível estimar uma colocação principal para este fármaco.

Tanto os resultados do método SUCRA quanto do método *Ranking* apontam a olanzapina e a clozapina dentre as intervenções com a maior probabilidade de ocupar as primeiras colocações no ranqueamento da rede “performance motora”, contudo divergem quanto à quetiapina (3ª posição no SUCRA, porém, no *Ranking*, não atinge



a maior probabilidade nas primeiras posições). Também há divergência na posição do fármaco flufenazina, com variação de 3 colocações. Todavia, os métodos convergem em estimar o haloperidol, a clorpromazina e o placebo entre as últimas quatro posições.

#### 9.3.4. Domínio 4: Visioconstrução

A metanálise em rede para o domínio visuoconstrução incluiu 7 ensaios clínicos (em 8 publicações científicas), com uma amostra total de 366 pacientes (77,41% homens) e com média de idade de 36,03 anos (SD 9,64) anos .

Os estudos incluídos nesta metanálise (seguindo a numeração do estudos apresentada na seção 9.1.1.4. deste anexo): 4, 6, 11, 30, 34 e 39 (mesmo ensaio clínico), 42, 43.

*Análise da rede:* a rede incluiu seis intervenções, sendo as intervenções mais testadas os fármacos haloperidol e olanzapina (Tabela 25). As comparações diretas mais comuns foram haloperidol – olanzapina, haloperidol – risperidona e clozapina – haloperidol (Tabela 26).

*Tabela 25. Lista de antipsicóticos incluídos na rede “Visioconstrução” e número de estudos (n) que avaliaram cada intervenção.*

<i>Intervenções</i>	<i>n</i>
Clozapina	3
Flufenazina	1
Haloperidol	6
Olanzapina	4
Quetiapina	1
Risperidona	3

Tabela 26. Comparações diretas incluídas na rede “Visioconstrução” e número de estudos (n) presentes em cada comparação

Comparações	n
Clozapina – Haloperidol	3
Clozapina – Olanzapina	2
Clozapina – Risperidona	1
Flufenazina - Olanzapina	1
Haloperidol - Olanzapina	3
Haloperidol - Quetiapina	1
Haloperidol - Risperidona	3
Olanzapina – Risperidona	2

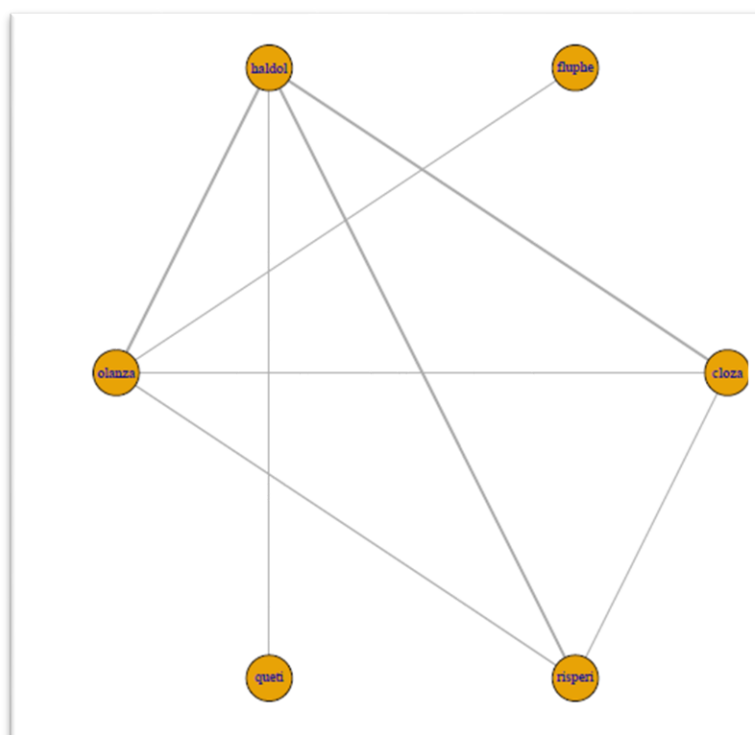


Figura 19 – Gráfico da rede “Visioconstrução”

Legenda: cloza = clozapina, haldol = haloperidol, fluphe = flufenazina, olanza = olanzapina, queti = quetiapina, risperi = risperidona.

#### 9.3.4.1. Cálculo da estimativa metanalítica

Estimou-se o efeito metanalítico como a diferença ponderada entre as médias (*weighted mean difference*) dos estudos incluídos na comparação. Foi adotado o modelo de efeito fixo (por ter obtido o menor DIC: 31.59253) e os seguintes parâmetros para a inferência bayesiana: intervalo de “afinamento” (*thinning interval*) = 50, número de iterações de 50:50000, número de cadeias = 4 e tamanho de amostra por cadeia = 1000. As escolhas dos parâmetros bayesianos foram realizadas pela identificação visual da menor correlação entre as intervenções no gráfico de “afinamento” (*thinning*) e pela identificação dos pontos de convergência do gráfico de *trace plot* (número de iterações). Os anexos 6 e 7 apresentam, respectivamente, os gráficos de “afinamento” e de *trace plot* em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*Avaliação de inconsistência*: pelo modelo de Node-Splitting, nenhuma inconsistência estatisticamente significativa foi encontrada entre as evidências diretas e indiretas da rede “visioconstrução”. O anexo 8 apresenta as avaliações de Node-Splitting em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*League Table*: as comparações finais entre as intervenções presentes na rede “visioconstrução” estão agrupadas na figura 2 (*league table*) do artigo 1 desta tese.

#### 9.3.4.2. Ranqueamento

Seguem abaixo os resultados do método SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking*) (Tabela 27) e do método simples de *Ranking* (Figura 20):

Tabela 27 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Visioconstrução” pelo método SUCRA

Colocação	Intervenções	SUCRA
1º	Olanzapina	0,84
2º	Flufenazina	0,82
3º	Clozapina	0,44
4º	Risperidona	0,34

5º	Quetiapina	0,28
6º	Haloperidol	0,27

	V1	V2	V3	V4	V5	V6
cloza	0,00	0,09	0,39	0,25	0,17	0,10
fluphe	0,68	0,12	0,05	0,03	0,04	0,09
haldol	0,00	0,01	0,11	0,300	0,39	0,19
olanza	0,29	0,65	0,06	0,00	0,00	0,00
queti	0,03	0,09	0,18	0,12	0,12	0,46
risperi	0,00	0,04	0,22	0,302	0,28	0,16

Figura 20 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Visioconstrução” pelo método de Ranking

Legenda:

- Os resultados em fundo preto destacam a intervenção com a maior probabilidade de ocupar determinada posição, excluindo-se previamente todos os fármacos que já ocuparam posições superiores na colocação.

Tanto os resultados do método SUCRA quanto do *Ranking* incluem a flufenazina e a olanzapina dentre as intervenções com maior probabilidade de ocupar as primeiras posições no ranqueamento da rede “visioconstrução”. Os métodos também convergem em estimar os fármacos haloperidol e quetiapina às duas últimas posições. Entre os métodos, não há divergências maiores de duas colocações nas intervenções testadas.

### 9.3.5. Domínio 5: Memória e aprendizagem verbal

A metanálise em rede para o domínio memória e aprendizagem verbal incluiu 27 ensaios clínicos randomizados (em 38 publicações científicas), com amostra total de 2.766 pacientes (73,78% homens) e com idade média de 37,34 anos (SD 9,64 anos).

Os estudos incluídos nesta metanálise são (conforme numeração utilizada na sessão 9.1.1.4. desta tese): 4, 9, 10 e 22 e 28 e 29 e 35 e 36 (mesmo ensaio clínico), 11, 12 e 52 (mesmo ensaio clínico), 13, 14, 15, 16, 17, 19 e 20 (mesmo ensaio clínico), 23 e 25 (mesmo ensaio clínico), 26, 27 e 41 (mesmo ensaio clínico), 32, 34 e 39 (mesmo ensaio clínico), 38, 40, 42, 43, 44 e 45 (mesmo ensaio clínico), 46, 47, 49, 50, 53, 54.

*Análise da rede:* a rede incluiu onze intervenções, sendo as intervenções mais testadas os fármacos risperidona, olanzapina e haloperidol (Tabela 28). As comparações diretas mais comuns foram haloperidol – risperidona, haloperidol – olanzapina e olanzapina – risperidona (Tabela 29).

*Tabela 28. Lista de antipsicóticos incluídos na rede “Memória e aprendizagem verbal” e número de estudos (n) que avaliaram cada intervenção.*

<i>Intervenções</i>	<i>n</i>
Amissulprida	2
Clozapina	3
Flufenazina	1
Haloperidol	12
Lurasidona	1
Olanzapina	16
Perfenazina	1
Placebo	1
Quetiapina	7
Risperidona	23
Ziprasidona	5

*Tabela 29. Comparações diretas incluídas na rede “Memória e aprendizagem verbal” e número de estudos (n) presentes em cada comparação*

<i>Comparações</i>	<i>n</i>
Amissulprida - Olanzapina	2
Clozapina - Haloperidol	1
Clozapina - Olanzapina	2
Clozapina - Risperidona	1
Clozapina - Ziprasidona	1
Flufenazina - Olanzapina	1
Haloperidol - Olanzapina	6
Haloperidol - Quetiapina	2
Haloperidol - Risperidona	7
Lurasidona - Ziprasidona	1
Olanzapina - Perfenazina	1
Olanzapina - Quetiapina	3
Olanzapina – Risperidona	6
Olanzapina - Ziprasidona	3
Perfenazina - Quetiapina	1
Perfenazina – Risperidona	1
Perfenazina - Ziprasidona	1
Placebo - Risperidona	1
Quetiapina - Risperidona	4
Quetiapina - Ziprasidona	1
Risperidona - Ziprasidona	1

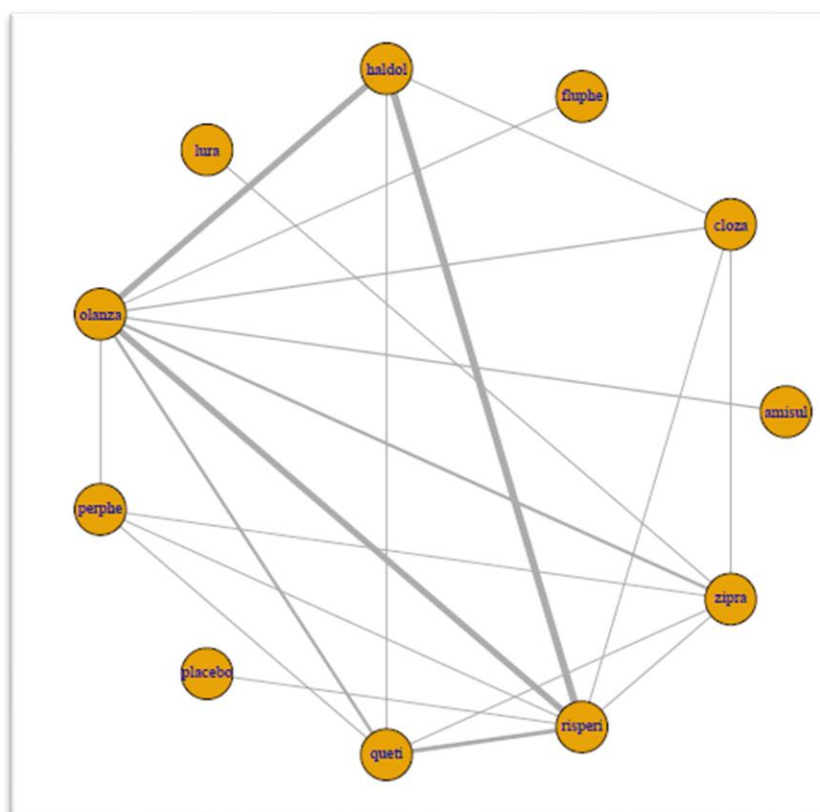


Figura 21 – Gráfico da rede “Memória e aprendizagem verbal”

Legenda: amisul = amissulprida, cloza = clozapina, haldol = haloperidol, fluphe = flufenazina, lura = lurasidona, olanza = olanzapina, perphe = perfenazina, queti = quetiapina, risperi = risperidona, zipra = ziprasidona.

#### 9.3.5.1. Cálculo da estimativa metanalítica

Estimou-se o efeito metanalítico como a diferença ponderada entre as médias (*weighted mean difference*) dos estudos incluídos na comparação. Foi adotado o modelo de efeito aleatório (por ter obtido o menor DIC: 109.10288) e os seguintes parâmetros para a inferência bayesiana: intervalo de “afinamento” (*thinning interval*) = 60, número de iterações de 20060:59960, número de cadeias = 4 e tamanho de amostra por cadeia = 666. As escolhas dos parâmetros bayesianos foram realizadas pela identificação da menor correlação entre as intervenções no gráfico de “afinamento” (*thinning*) e pela identificação dos pontos de convergência do gráfico de

*trace plot* (número de iterações). Os anexos 6 e 7 apresentam, respectivamente, os gráficos de afinamento e de *trace plot* em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*Avaliação de inconsistência*: pelo modelo de Node-Splitting, nenhuma inconsistência estatisticamente significativa foi encontrada entre as evidências diretas e indiretas da rede “memória e aprendizagem verbal”. O anexo 8 apresenta as avaliações de Node-Splitting em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*League Table*: as comparações finais entre as intervenções presentes na rede “memória e aprendizagem verbal” estão agrupadas na figura 2 (*league table*) do artigo 1 desta tese.

#### 9.3.5.2. Ranqueamento

Seguem abaixo os resultados do método SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking*) (Tabela 30) e do método simples de *Ranking* (Figura 22):

*Tabela 30 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Memória e aprendizagem verbal” pelo método SUCRA*

Colocação	Intervenções	SUCRA
1º	Amissulprida	0,9293
2º	Perfenazina	0,7155
3º	Lurasidona	0,6575
4º	Quetiapina	0,6483
5º	Risperidona	0,5693
6º	Ziprasidona	0,4919
7º	Olanzapina	0,488
8º	Flufenazina	0,4496
9º	Placebo	0,2575
10º	Haloperidol	0,1973
11º	Clozapina	0,0958



	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11
amisul	0,67	0,19	0,06	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00
cloza	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,06	0,16	0,31	0,44
fluphe	0,13	0,14	0,07	0,05	0,03	0,03	0,05	0,06	0,07	0,11	0,25
haldol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,06	0,20	0,35	0,29	0,07
lura	0,09	0,20	0,18	0,13	0,08	0,07	0,08	0,07	0,05	0,03	0,02
olanza	0,00	0,01	0,04	0,10	0,18	0,24	0,24	0,14	0,03	0,00	0,00
perphe	0,08	0,27	0,22	0,14	0,07	0,07	0,06	0,05	0,03	0,02	0,00
placebo	0,01	0,02	0,04	0,03	0,04	0,05	0,07	0,12	0,19	0,20	0,22
queti	0,02	0,11	0,20	0,20	0,17	0,12	0,10	0,05	0,02	0,00	0,00
risperi	0,00	0,03	0,10	0,19	0,23	0,20	0,15	0,07	0,02	0,00	0,00
zipra	0,00	0,02	0,08	0,13	0,16	0,17	0,18	0,16	0,07	0,03	0,00

Figura 22 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Memória e Aprendizagem Verbal” pelo método de Ranking

Legenda:

- Os resultados em fundo preto destacam a intervenção com a maior probabilidade de ocupar determinada posição, tendo-se excluído previamente todos os fármacos que já ocuparam posições superiores na colocação.

Tanto os resultados do método SUCRA quanto do método *Ranking* apontam a amisulprida e a perfenazina dentre as intervenções com maior probabilidade de ocupar as primeiras posições no ranqueamento da rede “memória e aprendizagem verbal”. Os métodos também convergem em estimar os fármacos clozapina, haloperidol, flufenazina e placebo às quatro últimas posições. Todavia, há divergências ( $\geq 2$  colocações) em relação aos fármacos lurasidona (diferença de 4 posições), haloperidol (2 posições), flufenazina (3 posições) e olanzapina (2 posições).

### 9.3.6. Domínio 6: Aprendizagem visual

A metanálise em rede para o domínio aprendizagem visual incluiu 10 ensaios clínicos randomizados (em 12 publicações científicas), com amostra total de 937 pacientes (75,32% homens) e com idade média de 31,04 anos (SD 8,50 anos).

Os estudos incluídos nesta metanálise são (conforme numeração utilizada na sessão 9.1.1.4. desta tese): 4, 6, 12 e 52 (mesmo ensaio clínico), 14, 23 e 25 (mesmo ensaio clínico), 30, 42, 43, 46, 47.

*Análise da rede:* a rede incluiu seis intervenções, sendo as intervenções mais testadas os fármacos haloperidol e olanzapina (Tabela 31). As comparações diretas mais comuns foram haloperidol – olanzapina, haloperidol – risperidona e clozapina – haloperidol (Tabela 32).

*Tabela 31 . Lista de antipsicóticos incluídos na rede “Aprendizagem visual” e número de estudos (n) que avaliaram cada intervenção.*

<i>Intervenções</i>	<i>n</i>
Clozapina	3
Haloperidol	7
Olanzapina	6
Quetiapina	3
Risperidona	4
Ziprasidona	1

*Tabela 32. Comparações diretas incluídas na rede Aprendizagem visual” e número de estudos (n) presentes em cada comparação*

<i>Comparações</i>	<i>n</i>
Clozapina - Haloperidol	3
Clozapina - Olanzapina	2
Clozapina - Risperidona	1
Haloperidol - Olanzapina	4
Haloperidol - Quetiapina	1
Haloperidol - Risperidona	3
Olanzapina - Quetiapina	1
Olanzapina – Risperidona	2
Olanzapina - Ziprasidona	1
Quetiapina - Risperidona	1

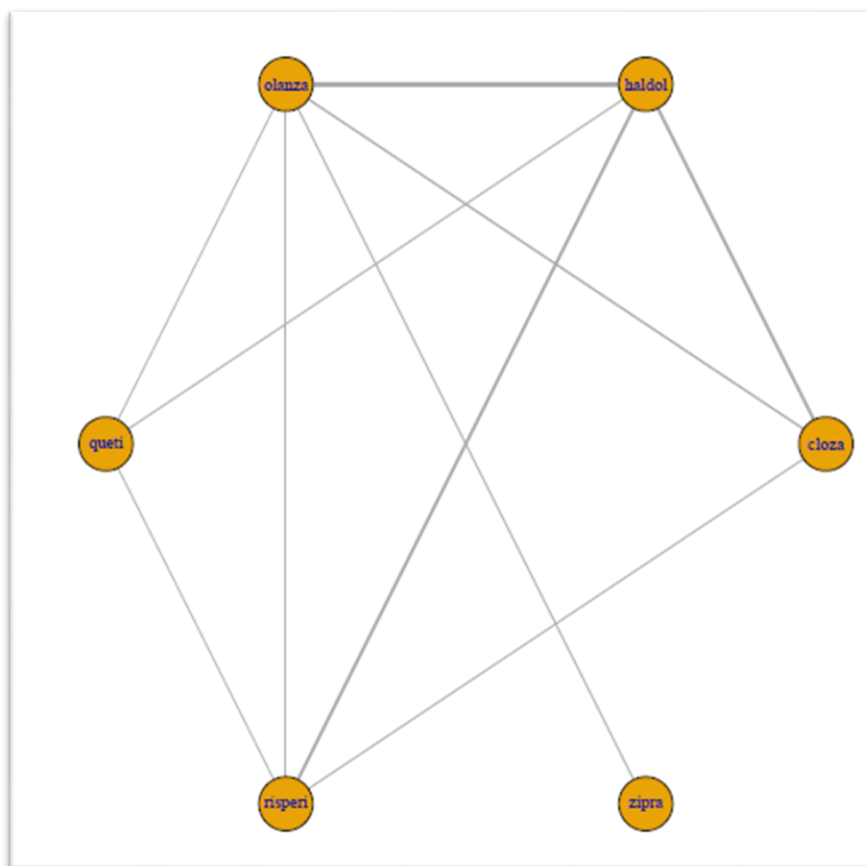


Figura 23 – Gráfico da rede “Aprendizagem visual”

Legenda: cloza = clozapina, haldol = haloperidol, olanza = olanzapina, queti = quetiapina, rispen = risperidona, zipra = ziprasidona.

#### 9.3.6.1. Cálculo da estimativa metanalítica

Estimou-se o efeito metanalítico como a diferença ponderada entre as médias (*weighted mean difference*) dos estudos incluídos na comparação. Foi adotado o modelo de efeito fixo (por ter obtido o menor DIC: 35.54598) e os seguintes parâmetros para a inferência bayesiana: intervalo de “afinamento” (*thinning interval*) = 50, número de iterações de 50:50000, número de cadeias = 4 e tamanho de amostra por cadeia = 1000. As escolhas dos parâmetros bayesianos foram realizadas pela identificação visual da menor correlação entre as intervenções no gráfico de “afinamento” (*thinning*) e pela identificação dos pontos de convergência do gráfico de

*trace plot* (número de iterações). Os anexos 6 e 7 apresentam, respectivamente, os gráficos de “afinamento” e de *trace plot* em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*Avaliação de inconsistência*: pelo modelo de Node-Splitting, nenhuma inconsistência estatisticamente significativa foi encontrada entre as evidências diretas e indiretas da rede “aprendizagem visual”. O anexo 8 apresenta as avaliações de Node-Splitting em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*League Table*: as comparações finais entre as intervenções presentes na rede “aprendizagem visual” estão agrupadas na figura 2 (*league table*) do artigo 1 desta tese.

#### 9.3.6.2. Ranqueamento

Seguem abaixo os resultados do método SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking*) (Tabela 33) e do método simples de *Ranking* (Figura 24):

*Tabela 33 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Aprendizagem visual” pelo método SUCRA*

Colocação	Intervenções	SUCRA
1º	Quetiapina	0,726
2º	Ziprasidona	0,722
3º	Olanzapina	0,5789
4º	Risperidona	0,4353
5º	Clozapina	0,3428
6º	Haloperidol	0,1951

	V1	V2	V3	V4	V5	V6
cloza	0,06	0,12	0,14	0,17	0,16	0,35
haldol	0,00	0,01	0,06	0,18	0,40	0,35
olanza	0,06	0,26	0,36	0,21	0,08	0,03
queti	0,40	0,27	0,11	0,08	0,06	0,08
risperi	0,04	0,12	0,22	0,30	0,23	0,08
zipra	0,44	0,23	0,11	0,06	0,06	0,11

Figura 24 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Aprendizagem visual” pelo método de Ranking

Legenda:

- Os resultados em fundo preto destacam a intervenção com a maior probabilidade de ocupar determinada posição, tendo-se excluído previamente todos os fármacos que já ocuparam posições superiores na colocação.

Tanto os resultados do método SUCRA quanto do método *Ranking* apontam a quetiapina e a ziprasidona dentre as intervenções com maior probabilidade de ocupar as primeiras posições no ranqueamento da rede “aprendizagem visual”. Os métodos também convergem em estimar os fármacos clozapina e haloperidol às duas últimas colocações. Entre os métodos, não há divergências maiores de duas colocações para cada intervenção.

### 9.3.7. Domínio 7: Memória de trabalho

A metanálise em rede para o domínio memória de trabalho incluiu 17 ensaios clínicos randomizados (em 25 publicações científicas), com amostra total de 2.044 pacientes (74,53% homens) e com idade média de 37,69 anos (SD 9,16 anos).

Os estudos incluídos nesta metanálise são (conforme numeração utilizada na sessão 9.1.1.4. desta tese): 2 e 37 (mesmo ensaio clínico), 4, 5, 9, 10 e 22 e 28 e 29 e 35 e 36 (mesmo ensaio clínico), 11, 13, 17, 23 e 25 (mesmo ensaio clínico), 24, 26, 27 e 41 (mesmo ensaio clínico), 32, 46, 47, 50, 54.

*Análise da rede:* a rede incluiu dez intervenções, sendo as intervenções mais testadas os fármacos olanzapina, risperidona e haloperidol (Tabela 34). As comparações

diretas mais comuns foram haloperidol – olanzapina, olanzapina – risperidona e haloperidol – risperidona (Tabela 35).

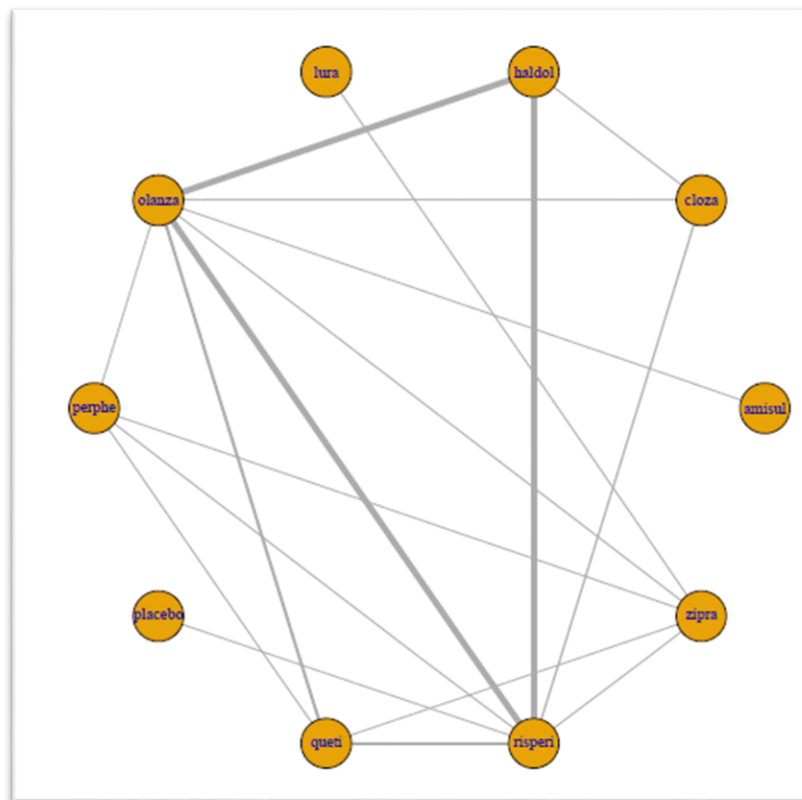
*Tabela 34 - Lista de antipsicóticos incluídos na rede “Memória de trabalho” e número de estudos (n) que avaliaram cada intervenção.*

<i>Intervenções</i>	<i>n</i>
Amissulprida	1
Clozapina	2
Haloperidol	8
Lurasidona	1
Olanzapina	11
Perfenazina	1
Placebo	1
Quetiapina	4
Risperidona	11
Ziprasidona	2

*Tabela 35. Comparações diretas incluídas na rede “Memória de trabalho” e número de estudos (n) presentes em cada comparação*

<i>Comparações</i>	<i>n</i>
Amissulprida - Olanzapina	1
Clozapina - Haloperidol	1
Clozapina - Olanzapina	1
Clozapina - Risperidona	2
Haloperidol - Olanzapina	6
Haloperidol - Risperidona	5
Lurasidona - Ziprasidona	1
Olanzapina - Perfenazina	1
Olanzapina - Quetiapina	3
Olanzapina – Risperidona	6
Olanzapina - Ziprasidona	1

Perfenazina - Quetiapina	1
Perfenazina – Risperidona	1
Perfenazina - Ziprasidona	1
Placebo - Risperidona	1
Quetiapina - Risperidona	3
Quetiapina - Ziprasidona	1
Risperidona - Ziprasidona	1



*Figura 25 – Gráfico da rede “Memória de trabalho”*

Legenda: amisul = amissulprida, cloza = clozapina, haldol = haloperidol, lura = lurasidona, olanza = olanzapina, perphe = perfenazina, queti = quetiapina, risperi = risperidona, zipra = ziprasidona.

### 9.3.7.1. Cálculo da estimativa metanalítica

Estimou-se o efeito metanalítico como a diferença ponderada entre as médias (*weighted mean difference*) dos estudos incluídos na comparação. Foi adotado o modelo de efeito fixo (por ter obtido o menor DIC: 62.87716) e os seguintes parâmetros para a inferência bayesiana: intervalo de “afinamento” (*thinning interval*) = 50, número de iterações de 50:50000, número de cadeias = 4 e tamanho de amostra por cadeia = 1000. As escolhas dos parâmetros bayesianos foram realizadas pela identificação visual da menor correlação entre as intervenções no gráfico de “afinamento” (*thinning*) e pela identificação dos pontos de convergência do gráfico de *trace plot* (número de iterações). Os anexos 6 e 7 apresentam, respectivamente, os gráficos de “afinamento” e de *trace plot* em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*Avaliação de inconsistência*: pelo modelo de *Node-Splitting*, nenhuma inconsistência estatisticamente significativa foi encontrada entre as evidências diretas e indiretas da rede “memória de trabalho”. O anexo 8 apresenta as avaliações de *Node-Splitting* em todas as redes desenvolvidas nesta tese

*League Table*: as comparações finais entre as intervenções presentes na rede “memória de trabalho” estão agrupadas na figura 2 (*league table*) do artigo 1 desta tese.

### 9.3.7.2. Ranqueamento

Seguem abaixo os resultados dos métodos SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking*) (tabela 36) e *Ranking* (Figura 26):

*Tabela 36 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Memória de trabalho” pelo método SUCRA*



Colocação	Intervenções	SUCRA
1º	Ziprasidona	0,8646
2º	Lurasidona	0,7929
3º	Perfenazina	0,79
4º	Amissulprida	0,6522
5º	Risperidona	0,4946
6º	Quetiapina	0,3891
7º	Olanzapina	0,3609
8º	Clozapina	0,2744
9º	Haloperidol	0,2061
10º	Placebo	0,175

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10
amisul	0,33	0,09	0,11	0,13	0,05	0,03	0,04	0,04	0,05	0,13
cloza	0,01	0,02	0,03	0,08	0,11	0,08	0,09	0,13	0,21	0,25
haldol	0,00	0,00	0,00	0,02	0,04	0,07	0,14	0,28	0,30	0,16
lura	0,23	0,27	0,22	0,147	0,04	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01
olanza	0,00	0,00	0,00	0,03	0,12	0,25	0,32	0,19	0,07	0,01
perphe	0,16	0,22	0,32	0,24	0,04	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00
placebo	0,00	0,01	0,01	0,03	0,05	0,06	0,07	0,13	0,24	0,40
queti	0,00	0,01	0,02	0,11	0,20	0,18	0,16	0,15	0,11	0,05
risperi	0,00	0,00	0,03	0,145	0,32	0,29	0,15	0,06	0,01	0,00
zipra	0,27	0,39	0,25	0,07	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Figura 26 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Memória de trabalho” pelo método de Ranking

Legenda:

- Os resultados em fundo preto destacam a intervenção com a maior probabilidade de ocupar determinada posição, tendo-se excluído previamente todos os fármacos que já ocuparam posições superiores na colocação.

Tanto os resultados do método SUCRA quanto do método *Ranking* apontam a ziprasidona e perfenazina dentre as intervenções com maior probabilidade de ocuparem as primeiras posições na rede “memória de trabalho”, contudo divergem em relação à amissulprida (1ª colocação no Ranking e 4ª colocação no SUCRA). Também há divergência dos métodos nas posições dos fármacos lurasidona e clozapina, com

variação de 2 colocações. Todavia, os métodos convergem em estimar o haloperidol, a clozapina e o placebo às três últimas posições.

### 9.3.8. Domínio 8: Funções executivas

A metanálise em rede para o domínio funções executivas incluiu 36 ensaios clínicos randomizados (em 48 publicações científicas), com amostra total de 3.261 pacientes (72,09% homens) e com idade média de 36,01 anos (SD 8,97 anos).

Os estudos incluídos nesta metanálise são (conforme numeração utilizada na sessão 9.1.1.4. desta tese): 1, 2 e 37 (mesmo ensaio clínico), 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10 e 22 e 28 e 29 e 35 e 36 (mesmo ensaio clínico), 11, 12 e 52 (mesmo ensaio clínico), 13, 14, 15, 16, 17, 19 e 20 (mesmo ensaio clínico), 23 e 25 (mesmo ensaio clínico), 24, 26, 27 e 41 (mesmo ensaio clínico), 30, 31, 32, 34 e 39 (mesmo ensaio clínico), 38, 40, 42, 43, 44 e 45 (mesmo ensaio clínico), 46, 47, 50, 51, 53, 54.

*Análise da rede:* a rede incluiu treze intervenções, sendo as intervenções mais testadas os fármacos haloperidol, olanzapina e risperidona (Tabela 37). As comparações diretas mais comuns foram haloperidol – risperidona e olanzapina – risperidona (Tabela 38).

*Tabela 37. Lista de antipsicóticos incluídos na rede “Funções executivas” e número de estudos (n) que avaliaram cada intervenção*

<i>Intervenções</i>	<i>n</i>
Amissulprida	2
Clozapina	7
Flufenazina	1
Haloperidol	19
Lurasidona	1
Olanzapina	19
Perfenazina	1
Placebo	1
Quetiapina	7

Remoxipride	1
Risperidona	17
Sertindol	1
Ziprasidona	5

*Tabela 38. Comparações diretas incluídas na rede “Funções executivas” e número de estudos (n) presentes em cada comparação*

<i>Comparações</i>	<i>n</i>
Amissulprida - Olanzapina	2
Clozapina - Haloperidol	3
Clozapina - Olanzapina	4
Clozapina - Risperidona	2
Clozapina - Ziprasidona	1
Flufenazina - Olanzapina	1
Haloperidol - Olanzapina	8
Haloperidol - Quetiapina	2
Haloperidol - Remoxipride	1
Haloperidol - Risperidona	10
Haloperidol - Sertindol	1
Lurasidona - Ziprasidona	1
Olanzapina - Perfenazina	1
Olanzapina - Quetiapina	3
Olanzapina - Risperidona	7
Olanzapina - Ziprasidona	3
Perfenazina - Quetiapina	1
Perfenazina - Risperidona	1
Perfenazina - Ziprasidona	1
Placebo - Risperidona	1
Quetiapina - Risperidona	4
Quetiapina - Ziprasidona	1
Risperidona - Ziprasidona	1

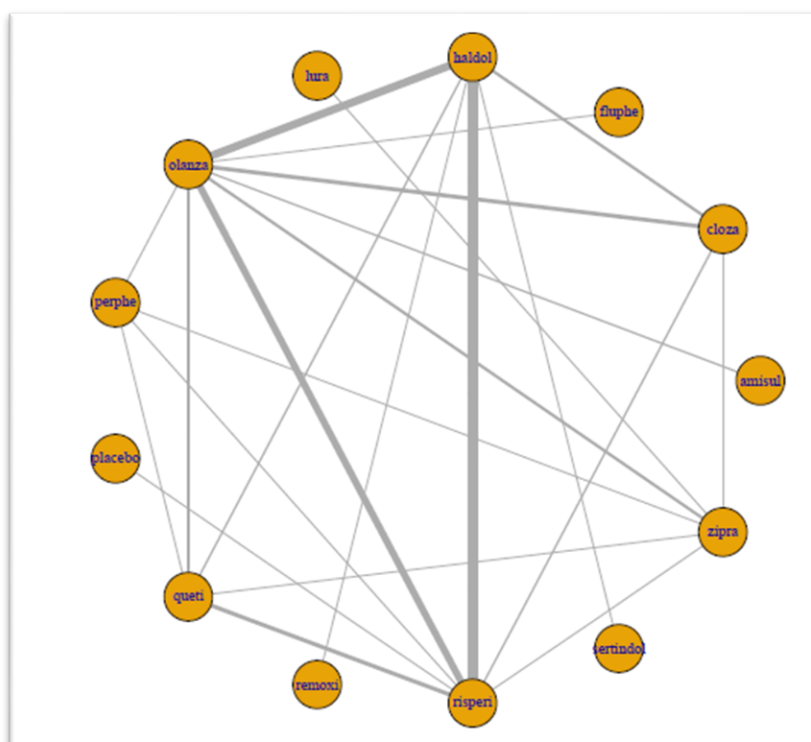


Figura 27 – Gráfico da rede “Funções executivas”

Legenda: amisul = amissulprida, cloza = clozapina, haldol = haloperidol, fluphe = flufenazina, lura = lurasidona, olanza = olanzapina, perphe = perfenazina, queti = quetiapina, risperi = risperidona, remoxi = remoxiprida, sertindol = sertindol, zipra = ziprasidona.

#### 9.3.8.1. Cálculo da estimativa metanalítica

Estimou-se o efeito metanalítico como a diferença ponderada entre as médias (*weighted mean difference*) dos estudos incluídos na comparação. Foi adotado o modelo de efeito fixo (por ter obtido o menor DIC: 139.86880) e os seguintes parâmetros para a inferência bayesiana: intervalo de “afinamento” (*thinning interval*) = 70, número de iterações de 70:59990, número de cadeias = 4 e tamanho de amostra por cadeia = 857. As escolhas dos parâmetros bayesianos foram realizadas pela identificação da menor correlação entre as intervenções no gráfico de “afinamento”

(*thinning*) e pela identificação dos pontos de convergência do gráfico de *trace plot* (número de iterações). Os anexos 6 e 7 apresentam, respectivamente, os gráficos de afinamento e de *trace plot* em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*Avaliação de inconsistência*: pelo modelo de Node-Splitting, nenhuma inconsistência estatisticamente significativa foi encontrada entre as evidências diretas e indiretas da rede “funções executivas”. O anexo 8 apresenta as avaliações de Node-Splitting em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*League Table*: as comparações finais entre as intervenções presentes na rede “funções executivas” estão agrupadas na figura 2 (*league table*) do artigo 1 desta tese.

### 9.3.8.2. Ranqueamento

Seguem abaixo os resultados dos métodos SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking*) (Tabela 39) e *Ranking* (Figura 28):

*Tabela 39 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Funções executivas” pelo método SUCRA*

Colocação	Intervenções	SUCRA
1º	Perfenazina	0,91
2º	Sertindol	0,81
3º	Amissulprida	0,68
4º	Olanzapina	0,61
5º	Placebo	0,58
6º	Risperidona	0,57
7º	Ziprasidona	0,57
8º	Quetiapina	0,46
9º	Lurasidona	0,46
10º	Clozapina	0,33
11º	Flufenazina	0,31
12º	Haloperidol	0,19

13 <sup>o</sup>	Remoxiprida	0,02
-----------------	-------------	------

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13
amisul	0,15	0,18	0,18	0,10	0,05	0,04	0,05	0,05	0,06	0,06	0,06	0,03	0,00
cloza	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04	0,09	0,14	0,24	0,25	0,16	0,04	0,00
fluphe	0,12	0,05	0,04	0,03	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,03	0,04	0,45	0,15
haldol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,07	0,24	0,44	0,21	0,00
lura	0,01	0,04	0,08	0,10	0,08	0,06	0,07	0,10	0,11	0,13	0,15	0,08	0,00
olanza	0,00	0,01	0,07	0,17	0,24	0,24	0,15	0,09	0,03	0,01	0,00	0,00	0,00
perphe	0,34	0,39	0,19	0,05	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
placebo	0,02	0,07	0,15	0,16	0,10	0,08	0,07	0,09	0,09	0,09	0,06	0,02	0,00
queti	0,00	0,01	0,03	0,06	0,09	0,12	0,16	0,18	0,18	0,12	0,05	0,01	0,00
remoxi	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,15	0,85
risperi	0,00	0,01	0,05	0,12	0,20	0,24	0,19	0,12	0,06	0,02	0,00	0,00	0,00
sertindol	0,36	0,22	0,14	0,07	0,04	0,02	0,03	0,02	0,03	0,03	0,03	0,01	0,00
zipra	0,00	0,02	0,08	0,13	0,15	0,15	0,17	0,15	0,09	0,04	0,01	0,00	0,00

Figura 28 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Funções executivas” pelo método de Ranking

Legenda:

- Os resultados em fundo preto destacam a intervenção com a maior probabilidade de ocupar determinada posição, excluindo-se previamente todos os fármacos que já ocuparam posições superiores na colocação.

Tanto os resultados do método SUCRA quanto do método *Ranking* apontam a perfenazina e o sertindol como os antipsicóticos com maior probabilidade de ocupar as primeiras posições no ranqueamento da rede “Funções Executivas”. Contudo, há divergências dos métodos em relação às colocações dos fármacos clozapina e haloperidol (2 posições) e em relação ao placebo, que obteve a 5<sup>a</sup> posição no *SUCRA* e a 11<sup>a</sup> posição no *Ranking*. Todavia, em ambos os métodos, os fármacos haloperidol, flufenazina e remoxiprida encontram-se dentre as quatro últimas colocações.

### 9.3.9. Domínio 2: Cognição social

A metanálise em rede para o domínio cognição social incluiu 6 ensaios clínicos randomizados (em 13 publicações científicas), com amostra total de 1.385 pacientes (74,03% homens) e com idade média de 35,49 anos (SD 9,19 anos).

Os estudos incluídos nesta metanálise são (conforme numeração utilizada na sessão 9.1.1.4. desta tese): 2 e 37 (mesmo ensaio clínico), 10 e 22 e 28 e 29 e 35 e 36 (mesmo ensaio clínico), 15, 27 e 41 (mesmo ensaio clínico), 48, 50

*Análise da rede:* a rede incluiu 7 intervenções, sendo as intervenções mais testadas os fármacos risperidona e olanzapina (Tabela 40). Nenhuma comparação direta foi composta por mais de dois ensaios clínicos (Tabela 41).

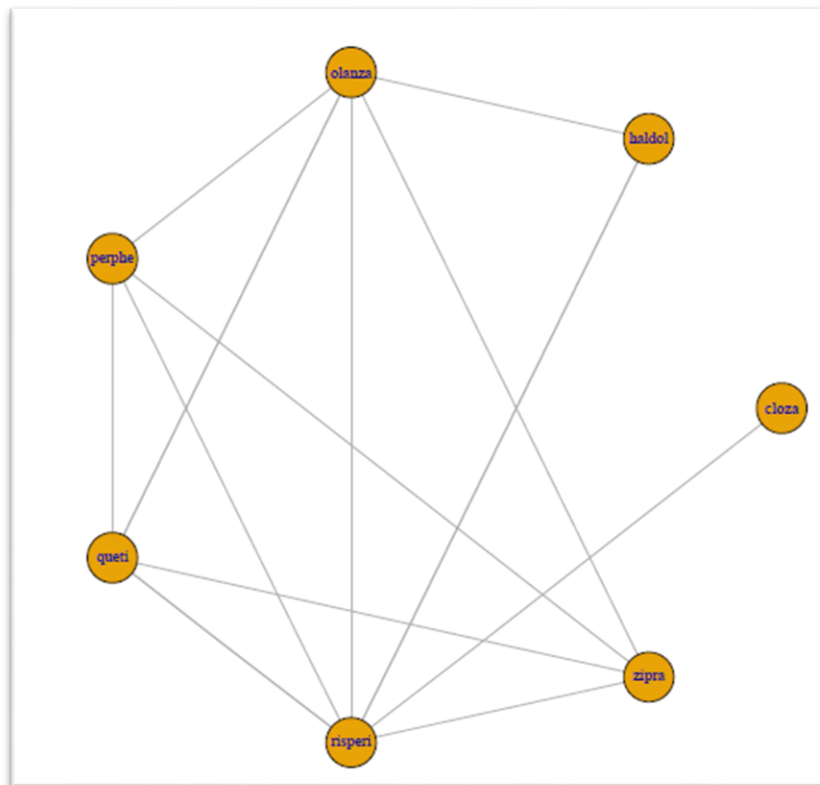
*Tabela 40. Lista de antipsicóticos incluídos na rede “Cognição social” e número de estudos (n) que avaliaram cada intervenção.*

<i>Intervenções</i>	<i>n</i>
Clozapina	1
Haloperidol	2
Olanzapina	3
Perfenazina	1
Quetiapina	3
Risperidona	5
Ziprasidona	1

*Tabela 41. Comparações diretas incluídas na rede “Cognição social” e número de estudos (n) presentes em cada comparação*

<i>Comparações</i>	<i>n</i>
Clozapina - Risperidona	1
Haloperidol - Olanzapina	1

Haloperidol - Risperidona	2
Olanzapina - Perfenazina	1
Olanzapina - Quetiapina	2
Olanzapina – Risperidona	2
Olanzapina - Ziprasidona	1
Perfenazina - Quetiapina	1
Perfenazina – Risperidona	1
Perfenazina - Ziprasidona	1
Quetiapina - Risperidona	2
Quetiapina - Ziprasidona	1
Risperidona - Ziprasidona	1



*Figura 28 – Gráfico da rede “Cognição social”*

Legenda: cloza = clozapina, haldol = haloperidol, olanza = olanzapina, perphe = perfenazina, queti = quetiapina, rispen = risperidona, zipra = ziprasidona.



### 9.3.9.1. Cálculo da estimativa metanalítica

Estimou-se o efeito metanalítico como a diferença ponderada entre as médias (*weighted mean difference*) dos estudos incluídos na comparação. Foi adotado o modelo de efeito fixo (por ter obtido o menor DIC: 25.01843) e os seguintes parâmetros para a inferência bayesiana: intervalo de “afinamento” (*thinning interval*) = 60, número de iterações de 60:49980, número de cadeias = 4 e tamanho de amostra por cadeia = 833. As escolhas dos parâmetros bayesianos foram realizadas pela identificação visual da menor correlação entre as intervenções no gráfico de “afinamento” (*thinning*) e pela identificação dos pontos de convergência do gráfico de *trace plot* (número de iterações). Os anexos 6 e 7 apresentam, respectivamente, os gráficos de afinamento e de *trace plot* em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*Avaliação de inconsistência*: pelo modelo de Node-Splitting, nenhuma inconsistência estatisticamente significativa foi encontrada entre as evidências diretas e indiretas da rede “cognição social”. O anexo 8 apresenta as avaliações de Node-Splitting em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*League Table*: as comparações finais entre as intervenções presentes na rede “cognição social” estão agrupadas na figura 2 (*league table*) do artigo 1 desta tese.

### 9.3.9.2. Ranqueamento

Seguem abaixo os resultados do método SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking*) (Tabela 42) e do método simples de *Ranking* (Figura 29):

Tabela 42 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Cognição social” pelo método SUCRA

Colocação	Intervenções	SUCRA
1º	Perfenazina	0,83
2º	Risperidona	0,69
3º	Olanzapina	0,58

4º	Quetiapina	0,47
5º	Clozapina	0,40
6º	Haloperidol	0,29
7º	Ziprasidona	0,25

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
cloza	0,10	0,11	0,09	0,09	0,16	0,24	0,20
haldol	0,05	0,07	0,06	0,07	0,15	0,28	0,31
olanza	0,06	0,20	0,26	0,23	0,17	0,07	0,01
perphe	0,60	0,15	0,08	0,06	0,05	0,04	0,01
queti	0,02	0,08	0,18	0,29	0,27	0,13	0,02
risperi	0,11	0,31	0,28	0,19	0,08	0,02	0,00
zipra	0,05	0,07	0,05	0,06	0,11	0,22	0,44

Figura 29 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Cognição social” pelo método de Ranking

Legenda:

- Os resultados em fundo preto destacam a intervenção com a maior probabilidade de ocupar determinada posição, excluindo-se previamente todos os fármacos que já ocuparam posições superiores na colocação.

Os métodos SUCRA e *Ranking* convergem em todos resultados, apresentando os fármacos perfenazina e risperidona nas primeiras colocações e os fármacos haloperidol e ziprasidona às últimas.

### 9.3.10. Domínio 10: Escore cognitivo global

A metanálise em rede para o *escore cognitivo global* incluiu 22 ensaios clínicos randomizados (em 26 publicações científicas), com amostra total de 2.360 pacientes (72,88% homens) e com idade média de 36,43 anos (SD 11,67anos).

Os estudos incluídos nesta metanálise (conforme numeração utilizada na sessão 9.1.1.4. desta tese): 4, 9, 12 e 52 (mesmo ensaio clínico), 13, 16, 17, 18, 19 e

20 (mesmo ensaio clínico), 23 e 25 (mesmo ensaio clínico), 24, 26, 27 e 41 (mesmo ensaio clínico), 30, 32, 41, 42, 43, 46, 47, 50, 53, 54.

*Análise da rede:* a rede incluiu dez intervenções, sendo as intervenções mais testadas os fármacos olanzapina, risperidona e haloperidol (Tabela 43). As comparações diretas mais comuns foram haloperidol – olanzapina e olanzapina – risperidona (Tabela 44).

*Tabela 43. Lista de antipsicóticos incluídos na rede “Escore cognitivo global” e número de estudos (n) que avaliaram cada intervenção.*

<i>Intervenções</i>	<i>n</i>
Amissulprida	1
Clozapina	3
Haloperidol	9
Lurasidona	2
Olanzapina	14
Perfenazina	1
Placebo	1
Quetiapina	7
Risperidona	9
Ziprasidona	5

*Tabela 44. Comparações diretas incluídas na rede “Escore cognitivo global” e número de estudos (n) presentes em cada comparação*

<i>Comparações</i>	<i>n</i>
Amissulprida - Olanzapina	1
Clozapina - Haloperidol	2
Clozapina - Olanzapina	2
Clozapina - Risperidona	1

Clozapina - Ziprasidona	1
Haloperidol - Olanzapina	7
Haloperidol - Quetiapina	2
Haloperidol - Risperidona	4
Lurasidona -Quetiapina	1
Lurasidona - Ziprasidona	1
Olanzapina - Perfenazina	1
Olanzapina - Quetiapina	3
Olanzapina – Risperidona	7
Olanzapina - Ziprasidona	3
Perfenazina - Quetiapina	1
Perfenazina – Risperidona	1
Perfenazina - Ziprasidona	1
Placebo - Risperidona	1
Quetiapina - Risperidona	3
Quetiapina - Ziprasidona	1
Risperidona - Ziprasidona	1

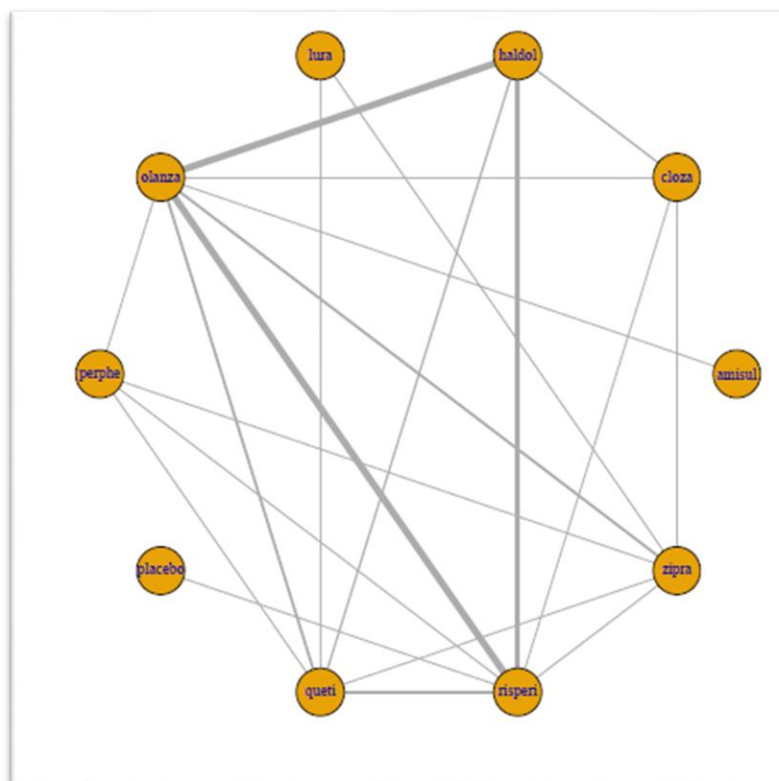


Figura 30 – Gráfico da rede “Escore cognitivo global”

Legenda: amisul = amissulprida, cloza = clozapina, haldol = haloperidol, lura = lurasidona, olanza = olanzapina, perphe = perfenazina, queti = quetiapina, risperi = risperidona, zipra = ziprasidona.

#### 9.3.10.1. Cálculo da estimativa metanalítica

Estimou-se o efeito metanalítico como a diferença ponderada entre as médias (*weighted mean difference*) dos estudos incluídos na comparação. Foi adotado o modelo de efeito aleatório (por ter obtido o menor DIC: 92.41827) e os seguintes parâmetros para a inferência bayesiana: intervalo de “afinamento” (*thinning interval*) = 50, número de iterações de 20.050:70.000, número de cadeias = 4 e tamanho de amostra por cadeia = 1000. As escolhas dos parâmetros bayesianos foram realizadas pela identificação da menor correlação entre as intervenções no gráfico de “afinamento” (*thinning*) e pela identificação dos pontos de convergência do gráfico de *trace plot* (número de iterações). Os anexos 6 e 7 apresentam, respectivamente, os gráficos de “afinamento” e de *trace plot* em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*Avaliação de inconsistência:* pelo modelo de Node-Splitting, nenhuma inconsistência estatisticamente significativa foi encontrada entre as evidências diretas e indiretas da rede “escore cognitivo global”. O anexo 8 apresenta as avaliações de Node-Splitting em todas as redes desenvolvidas nesta tese.

*League Table:* as comparações finais entre as intervenções presentes na rede “escore cognitivo global” estão agrupadas na figura 2 (*league table*) do artigo 1 desta tese.

### 9.3.10.2. Ranqueamento

Seguem abaixo os resultados do método SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking*) (tabela 45) e do método simples de *Ranking* (Figura 31):

*Tabela 45 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Escore cognitivo global” pelo método SUCRA*

Colocação	Intervenções	SUCRA
1º	Lurasidona	0,85
2º	Amissulprida	0,81
3º	Perfenazina	0,79
4º	Ziprasidona	0,60
5º	Quetiapina	0,54
6º	Olanzapina	0,50
7º	Risperidona	0,38
8º	Placebo	0,25
9º	Clozapina	0,16
10º	Haloperidol	0,11

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10
amisul	0,47	0,19	0,11	0,05	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
cloza	0	0	0	0,01	0,02	0,04	0,08	0,24	0,33	0,27
haldol	0	0	0	0	0	0,01	0,05	0,2	0,42	0,32
lura	0,34	0,339	0,18	0,06	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01	0
olanza	0	0,01	0,05	0,15	0,28	0,3	0,16	0,05	0,01	0
perphe	0,16	0,337	0,29	0,09	0,05	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01
placebo	0,01	0,03	0,04	0,06	0,06	0,06	0,09	0,15	0,14	0,36
queti	0	0,04	0,13	0,22	0,22	0,16	0,13	0,07	0,02	0,01
risperi	0	0,01	0,02	0,05	0,12	0,23	0,36	0,18	0,03	0
zipra	0,01	0,06	0,18	0,31	0,19	0,12	0,08	0,04	0,01	0

Figura 31 – Resultados do ranqueamento das intervenções presentes na rede “Escore cognitivo global” pelo método de Ranking

Legenda:

- Os resultados em fundo preto destacam a intervenção com a maior probabilidade de ocupar determinada posição, tendo-se excluído previamente todos os fármacos que já ocuparam posições superiores na colocação.

Tanto os resultados do método SUCRA quanto do método *Ranking* apontam a lurasidona e a amisulprida como os antipsicóticos com maior probabilidade de ocupar as primeiras posições no ranqueamento da rede “escore cognitivo global”. O oposto ocorre com os fármacos haloperidol e clozapina, ocupando as posições mais inferiores do gráfico, junto ao placebo. Em relação aos demais antipsicóticos, os modelos de ranqueamento convergem em seus resultados, com alteração de, no máximo, 1 colocação.