



# **Intervenções farmacológicas nas perturbações do sono em doentes com esquizofrenia: uma revisão sistemática**

**Jorge Micael Fernandes Sousa**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Joaquim Manuel Soares Cerejeira

**abril de 2022**



## **Dedicatória**

Aos meus avós.



## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, um agradecimento ao Dr. Joaquim Cerejeira por ter aceite orientar esta dissertação, e pela sua disponibilidade durante a elaboração da mesma.

Aos meus pais, por todo o amor que sempre me deram, pela educação que me proporcionaram, e pelos valores que me transmitiram.

À minha irmã, pelo carinho e cumplicidade, pelo suporte que sempre me deu e por ser um exemplo de profissionalismo na área da saúde.

À Catarina, pelo apoio incondicional, pelo carinho e pela paciência em todos os momentos.

Aos ilustres membros da BTIN, pela amizade e pelos momentos inesquecíveis.

A todos os familiares e amigos que de alguma forma fizeram parte desta jornada.

À Faculdade de Ciências da Saúde e à cidade da Covilhã pelo acolhimento nos últimos 6 anos.



## Resumo

**Introdução:** A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica crónica, grave e incapacitante que afeta milhões de pessoas mundialmente. As perturbações do sono são uma componente importante nessa população, atingindo uma prevalência de 80%. Apesar da elevada prevalência, o mecanismo fisiopatológico desta relação ainda é pouco claro e não existem há data recomendações sólidas para diagnosticar e tratar este problema.

**Objetivo:** Identificar potenciais tratamentos para as perturbações do sono em doentes com esquizofrenia.

**Métodos:** Esta revisão sistemática da literatura incluiu ensaios clínicos aleatorizados controlados que avaliassem a eficácia de determinada terapêutica farmacológica nas perturbações do sono em doentes com esquizofrenia, em comparação com um placebo. Para tal foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed para encontrar estudos publicados entre janeiro de 2000 e setembro de 2021 sobre esta temática. Os títulos e *abstracts* foram depois avaliados de forma independente por dois revisores. O risco de viés foi avaliado através da “*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*” e “*RoB 2 tool for crossover trials*”. O impacto da intervenção no sono foi o *outcome* principal avaliado.

**Resultados:** Foram incluídos cinco ensaios que cumpriram com os critérios de inclusão definidos. Dois deles estudaram a melatonina, um a eszopiclona, um a olanzapina e um a lurasidona e a quetiapina. A melatonina provou melhorar a eficiência e profundidade do sono. A eszopiclona mostrou diminuir a intensidade da insónia e ainda ter um impacto positivo na memória, bem-estar geral e problemas de concentração. A olanzapina foi associada a aumento do sono de ondas lentas e não mostrou efeito significativo na memória. A quetiapina revelou um aumento na sonolência diurna que foi associada a melhoria na agitação e agravamento da capacidade funcional. Estes efeitos não se verificaram com a lurasidona.

**Discussão:** As intervenções estudadas foram na sua globalidade associadas a um melhor controlo das perturbações do sono na esquizofrenia, mas com grandes variações no que diz respeito a *outcomes* secundários e efeitos adversos. Estes fatores deverão ser tidos em conta no momento da escolha do tratamento para um controlo mais eficaz das perturbações do sono sem interferir na qualidade de vida dos doentes.

**Conclusão:** As intervenções em estudo – melatonina, eszopiclona, olanzapina, lurasidona e quetiapina – mostram ser opções válidas no tratamento de distúrbios do sono na população com esquizofrenia. Recomenda-se investigação futura nesta área para aumentar a evidência científica destes e outros potenciais tratamentos para as perturbações do sono em doentes com esquizofrenia.

## **Palavras-chave**

Esquizofrenia; Perturbações do sono; Tratamento.

## Abstract

**Introduction:** Schizophrenia is a chronic, severe, and disabling psychiatric illness that affects millions of people worldwide. Sleep disorders are an important component in this population, reaching a prevalence of 80%. Despite the high prevalence, the pathophysiological mechanism of this relationship is still unclear and there are no solid recommendations to date to diagnose and treat this problem.

**Aim:** Identify potential treatments for sleep disorders in patients with schizophrenia.

**Methods:** This systematic literature review included randomized controlled clinical trials that evaluated the efficacy of a certain pharmacological therapy on sleep disorders in patients with schizophrenia, compared to a placebo. To this end, a search was carried out in the PubMed database to find studies published between January 2000 and September 2021 on this topic. Titles and abstracts were then independently evaluated by two reviewers. The risk of bias was assessed using the “Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)” and “RoB 2 tool for crossover trials”. The impact of the intervention on sleep was the main outcome assessed.

**Results:** Five trials that met the defined inclusion criteria were included. Two of them studied melatonin, one eszopiclone, one olanzapine and one lurasidone and quetiapine. Melatonin has been proven to improve sleep efficiency and depth. Eszopiclone has been shown to lessen the intensity of insomnia and still has a positive impact on memory, general well-being, and concentration problems. Olanzapine was associated with increased slow-wave sleep and showed no significant effect on memory. Quetiapine showed an increase in daytime sleepiness that was associated with improvement in agitation and worsening of functional capacity. These effects were not seen with lurasidone.

**Discussion:** The interventions studied were, in their entirety, associated with better control of sleep disorders in schizophrenia, but with great variations in terms of secondary outcomes and adverse effects. These factors must be taken into account when choosing the treatment for more effective control of sleep disorders without interfering patients' quality of life.

**Conclusion:** The interventions under study – melatonin, eszopiclone, olanzapine, lurasidone, and quetiapine – prove to be valid options in the treatment of sleep disorders in the population with schizophrenia. Future research in this area is recommended to increase

the scientific evidence of these and other potential treatments for sleep disorders in patients with schizophrenia.

## **Keywords**

Schizophrenia; Sleep disturbances; Treatment.

# Índice

Dedicatória .....	iii
Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
Lista de figuras .....	xiii
Lista de acrónimos.....	xv
1. Introdução.....	1
1.1. Esquizofrenia .....	1
1.1.1. Epidemiologia.....	1
1.1.2. Patofisiologia.....	2
1.1.3. Manifestações clínicas.....	2
1.1.4. Diagnóstico.....	3
1.1.5. Tratamento.....	3
1.1.6. Qualidade de vida.....	5
1.2. O sono na esquizofrenia .....	5
2. Metodologia.....	9
2.1. Critérios de inclusão.....	9
2.2. Critérios de exclusão.....	9
2.3. Pesquisa .....	10
2.4. Seleção dos estudos.....	10
2.5. Extração de dados .....	10
2.6. Risco de viés.....	11
2.7. Estratégia para síntese de dados.....	11
3. Resultados .....	13
3.1. Seleção de estudos.....	13
3.2. Características dos estudos.....	14
3.3. Risco de viés.....	15

3.4. Outcomes .....	17
3.4.1. Outcome primário .....	17
3.4.2. Outcomes secundários .....	18
4. Discussão .....	19
5. Conclusões .....	23
Bibliografia .....	25
Anexos .....	29

## Lista de figuras

<b>Figura 1.</b> Mecanismos fisiopatológicos da relação entre esquizofrenia e perturbações do sono.....	6
<b>Figura 2.</b> Diagrama PRISMA do processo de seleção dos estudos.....	13
<b>Figura 3.</b> Avaliação dos diferentes domínios de risco de viés para cada um dos estudos incluídos.....	16
<b>Gráfico 1.</b> Avaliação do risco de viés - apresentada na forma de percentagem de 4 estudos (Kumar et al., Tek et al., Goder et al., e Loebel et al.) .....	16
<b>Gráfico 2.</b> Avaliação do risco de viés (Shamir et al).....	17



## **Lista de acrónimos**

GABA – ácido gama-aminobutírico

DSM-5 – Diagnostic and statistical manual of mental disorders

CID-10 – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas

Relacionados com a Saúde

PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index

ESS – Epworth Sleepiness Scale

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

ISI – Insomnia Severity Index

MCCB – *MATRICES Consensus Cognitive Battery*

PANSS-EC – Positive And Negative Syndrome Scale – Excitement

IPSA-B – Performance-Based Skills Assessment-Brief Version



# 1. Introdução

## 1.1. Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma grave e complexa perturbação psiquiátrica que afeta cerca de 1% da população mundial e caracteriza-se pela manifestação de sintomas psicóticos associados a um alargado espectro de outras alterações psicopatológicas. Apesar de a doença ter início mais cedo, é geralmente por volta dos 20 a 30 anos que surgem os primeiros sintomas psicóticos que levam os pacientes a contactarem com os serviços de saúde. (1) O prognóstico é muito variável e vai desde razoável autonomia a necessidade contínua de cuidados. Pelo facto de afetar gravemente o pensamento e o comportamento geral da pessoa, a doença pode ser uma das mais incapacitantes e economicamente catastróficas, devido ao prejuízo causado no funcionamento social e ocupacional. (2) Sabe-se atualmente que a esquizofrenia é mais do que uma patologia psicótica e que a sua génese é anterior às primeiras manifestações psicóticas, pelo que os esforços atuais estão dirigidos na tentativa de identificar precocemente os doentes em risco.

### 1.1.1. Epidemiologia

A esquizofrenia tem uma distribuição mundial, com uma incidência global próxima de 1%. A idade de início é tipicamente durante a adolescência e a variação da incidência entre sexos não é significativa, no entanto, os doentes do sexo masculino têm tendência a serem diagnosticados mais cedo e também a ter um pior prognóstico. (3)

Doentes com esquizofrenia têm ainda uma probabilidade superior à população geral para apresentarem outros distúrbios psiquiátricos, como distúrbios depressivos e de ansiedade, bem como consumos aditivos de álcool e outras substâncias. Além destes, observa-se uma correlação entre a doença e o aumento de peso, síndrome metabólica e fatores de risco cardiovasculares. (4)

Estão descritos uma série de fatores de risco associados ao desenvolvimento da doença, incluindo: morar em área urbana, imigração, complicações obstétricas, nascimento no final do inverno e início da primavera, idade paterna avançada, abuso de drogas e *stress* social.

(1)

Além do grave impacto na saúde dos doentes, a esquizofrenia destaca-se como uma patologia com custos de saúde altíssimos, sejam eles custos de saúde diretos ou indiretos associados à perda de produtividade. (5)

### 1.1.2. Patofisiologia

À luz do conhecimento atual, a esquizofrenia é vista como uma síndrome, com um leque variadíssimo de sintomatologia. Esta elevada heterogeneidade, aliada ao facto de ser uma doença exclusivamente humana, o que limita o recurso a experiências com animais, leva a que seja extremamente difícil estabelecer a sua patogénese. Não obstante, evidências permitem aferir que a doença se dá por meio de uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais que influenciam o desenvolvimento inicial do cérebro e a função do sistema neurotransmissor que, na prática, se irá refletir como um processamento anormal da informação a nível cerebral. (1) Sabe-se ainda que a esquizofrenia é um distúrbio do neurodesenvolvimento com alterações neuropatológicas que podem começar no útero. (6) Diversos neurotransmissores foram também associados à esquizofrenia, entre eles a dopamina, o glutamato, o ácido gama-aminobutírico (GABA), e a acetilcolina.

Dito isto, é aferível que a esquizofrenia não é *per se* uma doença, mas sim um estado de desenvolvimento cerebral com um padrão particular de resposta às experiências, que, por um vasto leque de condicionantes genéticas e ambientais, se manifesta em cerca de 1% da população mundial. (1)

### 1.1.3. Manifestações clínicas

Os doentes com esquizofrenia apresentam geralmente vários domínios de sintomas. Começando pelos sintomas positivos, estes refletem exageros dos processos cerebrais normais e incluem alucinações e delírios, além desorganização do comportamento. Pelo contrário, os sintomas negativos refletem diminuição ou ausência dos processos normais como diminuição da expressividade, apatia e embotamento emocional e afetivo. Reconhecem-se também sintomas cognitivos como dificuldade de concentração e diminuição da velocidade de processamento. Os sintomas negativos e os sintomas cognitivos levam a uma marcada dificuldade de socialização destes indivíduos que pode conduzir ao seu isolamento. (7)

O curso da doença é bastante variável e influenciado por diversos fatores como o acesso a cuidados de saúde adequados, a exposição ao *stress* e a adesão terapêutica. A taxa de suicídio nos doentes com esquizofrenia é bastante significativa, sendo que 5 a 6% dos doentes morrem por essa causa, principalmente indivíduos mais jovens do sexo masculino. O risco também é maior após psicose ou alta hospitalar. (1)

Diz-se que um indivíduo esquizofrénico está em remissão quando tem apenas sintomas positivos e negativos ligeiros durante pelo menos 6 meses, e em recuperação quando, para além disso, mostra autocuidados adequados e funcionalidade académica ou profissional sustentada há pelo menos 2 anos. Infelizmente os casos de remissão e recuperação são uma minoria. (1)

#### 1.1.4. Diagnóstico

Os critérios de diagnóstico para a esquizofrenia segundo o DSM-5 podem ser consultados no anexo 1. (4) Os critérios para a mesma patologia segundo o CID-10 são apresentados no anexo 2. (8)

Estes critérios levam em consideração sintomas positivos, negativos e cognitivos característicos da esquizofrenia, além da duração dos sintomas, do seu efeito no funcionamento social e ocupacional e da eventual contribuição de outras condições psiquiátricas.

#### 1.1.5. Tratamento

O tratamento da esquizofrenia é um desafio até aos dias atuais. Tal dificuldade associa-se aos vários domínios que o tratamento tem de dar resposta, nomeadamente sintomas positivos, sintomas negativos, disfunção cognitiva e funcionalidade profissional e social do doente. (1) Os objetivos do tratamento são minimizar os sintomas doença, controlar os efeitos secundários da própria terapêutica, evitar recaídas e fomentar a recuperação que possibilite a correta integração do indivíduo na sociedade, assegurando a sua independência e funcionalidade como cidadão.

Uma abordagem multidisciplinar é o ideal nos casos de esquizofrenia, criando programas individuais de tratamento que incluam além da farmacoterapia, intervenções a nível familiar e outros serviços comunitários necessários. (9)

Um elemento essencial no tratamento destes doentes é a sua educação, com a finalidade de assegurar a adesão terapêutica, que muitas vezes não acontece devido aos marcados efeitos adversos da terapia farmacológica e ao eventual estado mental alterado dos doentes. (1) Assim, o envolvimento do doente e da sua família permite uma melhor organização assistencial e ganho em *insight* que leva, a longo prazo, a maiores ganhos em saúde. (10)

Os antipsicóticos continuam a ser o pilar central do tratamento da esquizofrenia. Desde o seu surgimento têm sido desenvolvidos em grande variedade, pelo que os podemos categorizar em típicos ou de primeira geração, e atípicos ou de segunda geração. Apesar da vasta gama, todos eles manifestam efeitos adversos significativos, sendo que os típicos estão mais associados a sintomas extrapiramidais e os atípicos a problemas metabólicos e aumento do risco cardiovascular. Este facto gera preocupação uma vez o tratamento com estes agentes é de longa duração e muitas vezes *ad aeternum*. Ainda que haja um efeito notório dos antipsicóticos nos sintomas positivos, muitas vezes, tal não é verificado nos sintomas negativos e cognitivos, o que dificulta o atingimento da remissão e recuperação. (1) Por tudo isto, é essencial que o doente tenha um acompanhamento regular que inclua uma avaliação quer dos sintomas da doença, quer dos eventuais efeitos secundários do tratamento. (11)

A par do tratamento farmacológico, deve ser incentivada a terapia psicossocial, quer terapia cognitivo-comportamental, quer treino de *skills* sociais. Apesar de recomendado, este tipo de intervenções nem sempre acontecem devido à falta de disponibilidade da própria terapia e de profissionais treinados para as praticar. (10) Apesar disso, a utilização deste tipo de intervenções demonstra uma tendência crescente à medida que aumenta o desenvolvimento nesta área e que os sintomas cognitivos são cada vez mais reconhecidos como um elemento central da esquizofrenia. (12)

Mais recentemente surgiu o interesse em explorar abordagens preventivas da esquizofrenia, na tentativa de mitigar as mudanças funcionais do cérebro que estão subjacentes ao declínio funcional e ao surgimento de sintomas nestes doentes. Este tipo de intervenções poderá mudar o rumo de um jovem que de outra forma estaria predisposto a desenvolver a doença. (1)

### 1.1.6. Qualidade de vida

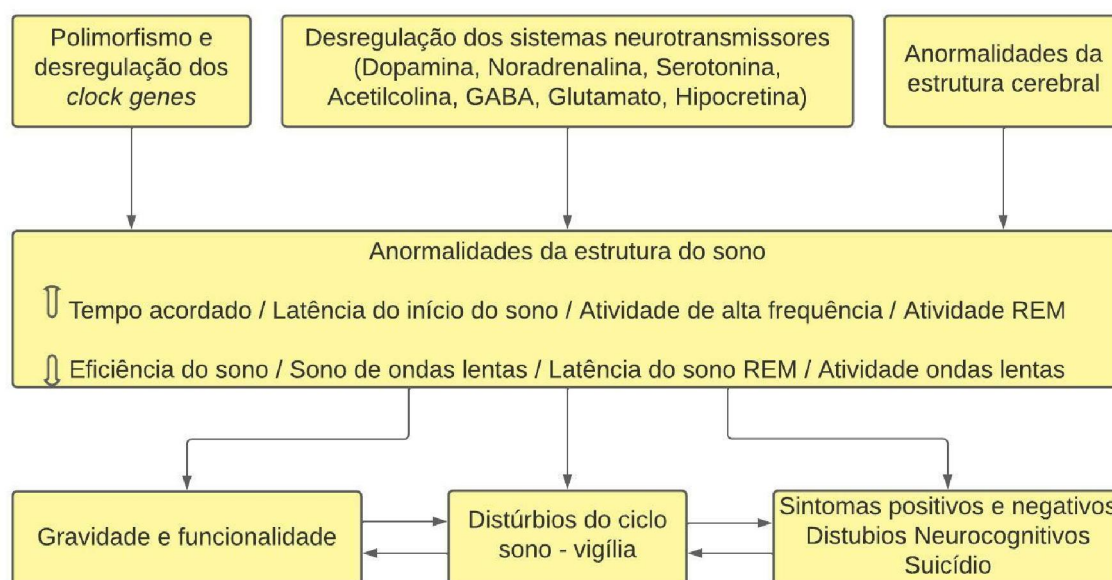
Apesar do curso da doença ser bastante variável, é inegável o impacto da esquizofrenia na qualidade de vida daqueles que dela padecem, seja a nível físico, psicológico e mesmo social. Para além dos sintomas inerentes à doença e das comorbilidades associadas, que geram uma série de impedimentos à vida cotidiana, acresce ainda o isolamento social, a criação de estereótipos e a estigmatização. Isto leva a que os doentes caiam numa situação de insatisfação pessoal e aumento do *stress*, que invariavelmente culminam numa redução significativa da qualidade de vida. (1) Prova disso é a diminuição da esperança média de vida, que nestes doentes chega mesmo a 20 anos. Contribui para tal o suicídio, mas também condições médicas, nomeadamente doenças cardiovasculares, fruto do aumento dos fatores de risco secundários à doença e ao seu tratamento. (13) No entanto, com os avanços recentes no campo da esquizofrenia vislumbra-se uma nova etapa marcada pelo crescente otimismo sobre o futuro destes doentes. (10)

## 1.2. O sono na esquizofrenia

Os distúrbios do sono têm sido descritos como um aspeto crítico da sintomatologia e fisiopatologia da esquizofrenia. (14) Tal facto não surpreende, já que se trata de um processo complexo que envolve diversos circuitos neuronais, neurotransmissores e hormonas e que tem um papel fundamental no funcionamento cognitivo do indivíduo. A prevalência de perturbações do sono e do ritmo circadiano na população com esquizofrenia é cerca de 80%. (15) Apesar de serem consistentemente relatados nesta população, e de muitas vezes atingirem níveis de significado clínico, os distúrbios do sono não estão incluídos nos critérios de diagnóstico da esquizofrenia. (16)

Estas anormalidades no sono foram detetadas em fases prodrómicas da doença, descritas até como os sintomas mais relatados nesta fase, prevendo um agravamento dos sintomas psicóticos e da disfunção cognitiva. Esta associação leva a crer que estas alterações não sejam um simples epifenómeno da esquizofrenia, mas sim um mecanismo chave na doença. (15) Tal mudança de paradigma desperta grande interesse clínico, na medida em que as perturbações do sono passam a ser vistas como um possível fator preditivo para o desenvolvimento de psicose. (16) De salientar ainda que a relação entre esquizofrenia e sono parece ter uma natureza recíproca, já que os distúrbios do sono potenciam o surgimento de psicose e a psicose em si pode interromper a capacidade de adormecer. (16)

Apesar do mecanismo ser ainda desconhecido, distúrbios na regulação dos neurotransmissores e vias relacionadas com os *clock genes* parecem ter um papel preponderante no surgimento das perturbações do sono em doentes esquizofrénicos, causando desregulação do ritmo circadiano. (14) Além destes, o abuso de álcool e outras substâncias, a má alimentação, falta de exercício e horários de sono alterados também têm um impacto negativo nestes pacientes. (14) Acrescentam-se ainda a preocupação e o sono interrompido, muitas vezes por paranóias e alucinações, que podem mesmo desencadear no paciente medo de dormir. (17) Um esquema dos mecanismos fisiopatológicos das perturbações do sono na esquizofrenia é apresentado na figura abaixo.



**Figura 1.** Mecanismos fisiopatológicos da relação entre esquizofrenia e perturbações do sono – adaptado (14)

A anormalidade no sono mais consistentemente relatada em doentes com esquizofrenia é a má qualidade do sono, que está associada a mais sintomas positivos, alterações na função cognitiva, aumento de citocinas pró-inflamatórias e diminuição da qualidade de vida. De realçar ainda que os problemas no sono são um importante fator para o desenvolvimento de obesidade e doenças cardiovasculares, altamente prevalentes nesta população. (18) As palavras dos próprios doentes refletem o quão impactante a perturbação do sono é na sua vida diária – “quando estou cansado, tudo piora”; “um pesadelo do qual não consigo sair”. (19)

Dado a sua importância clínica, os sintomas de perturbações do sono devem ser ativamente procurados nas consultas de seguimento destes doentes através de uma anamnese detalhada e de questionários como a *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)* e a *Epworth*

*Sleepiness Scale* (ESS) que, apesar de não fazerem diagnóstico, são importantes para determinar a necessidade de avaliação mais detalhada. (16) As principais perturbações do sono diagnosticadas em indivíduos com esquizofrenia são: insónia, apneia obstrutiva do sono, disfunção do ritmo circadiano e síndrome das pernas inquietas. (18) Para serem relacionados com a esquizofrenia, estes distúrbios devem acontecer há pelo menos um mês e resultar em fadiga ou alteração na funcionalidade da vida diária. (14)

Tendo em conta a elevada prevalência e a intensa sintomatologia, fica provada a necessidade de um tratamento vigoroso para os distúrbios do sono em indivíduos com esquizofrenia. (20) Apesar dos médicos certamente reconhecerem a importância destes problemas, na prática atual a avaliação formal e o tratamento adequado são extremamente limitados, numa população já por si algo resistente à instituição de tratamentos. (21)

É neste contexto que surge a presente revisão, que procura identificar opções farmacológicas de tratamento aos distúrbios do sono na população com esquizofrenia.



## 2. Metodologia

A presente revisão sistemática foi elaborada de acordo com os critérios PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) 2020. (22)

Os participantes incluídos são adultos (> 18 anos) diagnosticados com esquizofrenia. A intervenção em estudo foi o tratamento farmacológico e comparou-se com um placebo.

O impacto da intervenção no sono foi o *outcome* principal avaliado nesta revisão. Outros *outcomes* relacionados com a evolução do sono foram considerados como secundários: cognição e capacidade funcional, consolidação da memória, concentração e grau de agitação.

Só foram incluídos ensaios clínicos aleatorizados controlados que fizessem a comparação entre a eficácia da utilização de um ou mais fármaco específico com um placebo.

### 2.1. Critérios de inclusão

- Publicados entre janeiro de 2000 e setembro de 2021;
- Escritos em português ou inglês;
- Diagnosticados com esquizofrenia;
- Controlo com placebo;
- Pacientes com idade superior a 18 anos;
- Ensaio aleatorizado controlado;
- Intervenções farmacológicas.

### 2.2. Critérios de exclusão

- Artigos de revisão;
- Estudos de caso;
- Artigos duplicados;
- Estudos em animais;
- População sem esquizofrenia;

- Ensaio *open label*;
- População com outras patologias além de esquizofrenia.

### **2.3. Pesquisa**

Foi feita uma pesquisa na base de dados PubMed com o objetivo de encontrar estudos que relacionassem intervenções farmacológicas com o sono em população diagnosticada com esquizofrenia. Foram utilizadas as palavras-chave “*Sleep disturbances*”, “*schizophrenia*” e “*treatment*” e identificadas as publicações entre janeiro de 2000 e setembro de 2021, publicadas em português ou inglês, e que fossem ensaios clínicos aleatorizados e controlados. A estratégia detalhada de pesquisa pode ser consultada no anexo 3.

### **2.4. Seleção dos estudos**

Os títulos e *abstracts* foram agrupados no *software* de auxílio às revisões sistemáticas *Rayyan*. A partir daí foram sistematicamente avaliados de forma independente por 2 revisores. Após essa primeira fase, os artigos que foram considerados relevantes foram lidos integralmente e filtrados segundo os critérios de inclusão e exclusão. Artigos em que o *abstract* não era esclarecedor foram também selecionados para leitura integral. Os artigos lidos integralmente foram importados para o *software Mendeley Desktop*. O diagrama PRISMA 2020 da figura 2 resume as etapas de seleção dos artigos.

### **2.5. Extração de dados**

Os dados extraídos dos artigos selecionados foram organizados numa tabela contendo: autores, ano de publicação, duração do ensaio clínico, tipo de estudo, critérios de diagnóstico para esquizofrenia, número de participantes no estudo, bem como a idade média ou intervalo de idades, intervenção em estudo, *outcomes* avaliados e ferramentas usadas para tal, resultados da intervenção, efeitos adversos associados e limitações dos estudos.

## **2.6. Risco de viés**

O risco de viés foi analisado pelo autor da dissertação através da “*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*” e “*RoB 2 tool for crossover trials*”. (23)

## **2.7. Estratégia para síntese de dados**

Foram incluídos na revisão artigos que utilizassem ferramentas, fossem elas objetivas ou subjetivas, para avaliar o impacto de determinada intervenção farmacológica no sono.

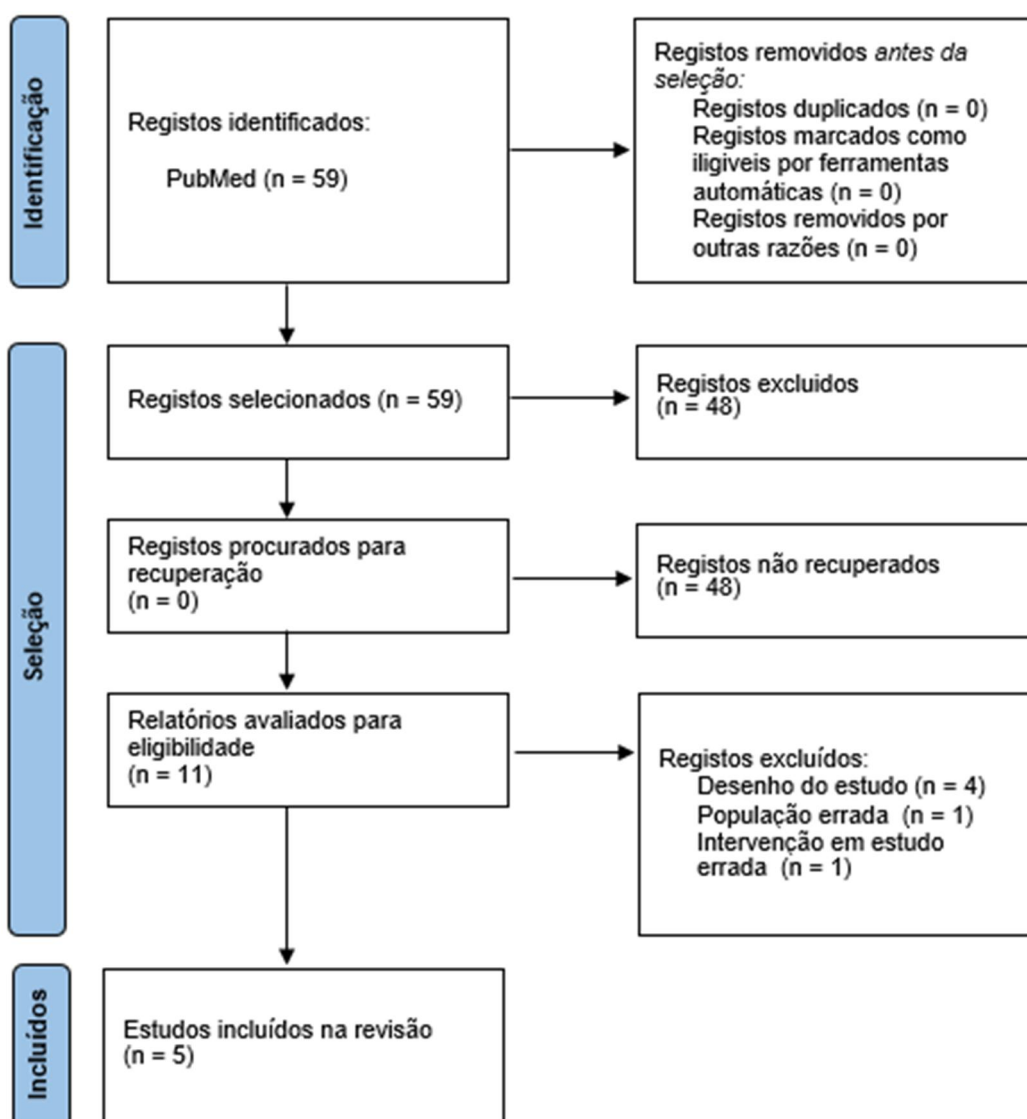
As intervenções em estudo foram consideradas eficazes, e com potencial terapêutico para problemas do sono na esquizofrenia, caso o *outcome* com utilização desse fármaco fosse melhor do que o *outcome* do grupo controlo e essa melhoria se destacasse como estatisticamente significativa.



## 3. Resultados

### 3.1. Seleção de estudos

A pesquisa na base de dados PubMed obteve 59 resultados. Tendo em conta que foi utilizada apenas esta base de dados, não existiram resultados duplicados. Todos os 59 títulos e *abstracts* dos artigos encontrados foram lidos. Desses, 11 foram considerados potencialmente elegíveis, pelo que foram alvo de uma leitura e análise integral. Após essa avaliação, 5 artigos foram incluídos na revisão sistemática. As razões que levaram à exclusão dos restantes artigos estão assinaladas abaixo (figura 2).



**Figura 2.** Diagrama PRISMA do processo de seleção dos estudos

### 3.2. Características dos estudos

Três dos estudos analisados foram desenvolvidos em indivíduos com insónia. (24–26) No entanto, e tendo em vista uma maior abrangência da revisão, foram incluídos artigos que estudaram intervenções em populações sem perturbações do sono diagnosticadas. (27,28)

Dos cinco estudos incluídos na revisão, cujas principais características estão reunidas no anexo 4, dois incidiram sobre a utilização de melatonina(24,25), um sobre eszopiclona (26), um sobre olanzapina (27) e um outro sobre lurasidona e quetiapina (28). Todos os fármacos foram estudados sob administração oral.

No estudo de Shamir et al. (24), a pacientes diagnosticados com esquizofrenia (N=19), que estavam a receber tratamento convencional até então, foi adicionado 2 mg de melatonina ou placebo durante 2 períodos de tratamento de 3 semanas com 1 semana de *washout* entre os 2 períodos. Foi realizada uma actigrafia em 3 noites consecutivas no final de cada período.

No estudo de Kumar et al. (25), doentes clinicamente estáveis diagnosticados com esquizofrenia e com insónia inicial (N=40) foram divididos e aleatoriamente adicionaram à sua medicação habitual 3-12mg de melatonina (N=20) ou placebo (N=20). Foi depois utilizado um questionário para avaliar o sono. O questionário foi realizado diariamente durante 15 dias.

Em Tek et al. (26), pacientes clinicamente estáveis (N=36) foram aleatoriamente selecionados para tomar 3mg de eszopiclona (N=19) ou placebo (N=17). Durante 8 semanas os participantes foram monitorizados com recurso a diferentes ferramentas sendo a principal a *Insomnia Severity Index* (ISI).

Em Goder et al. (27) pacientes tratados com amissulprida (N=26) foram submetidos a polissonografia e a uma avaliação neuropsicológica antes e depois da mesma. Antes da terceira noite no laboratório os pacientes foram aleatoriamente selecionados para receberem 10mg de olanzapina ou placebo.

No estudo Loebel et al. (28) os participantes foram aleatoriamente selecionados para fazerem durante 6 semanas um tratamento com 80mg de lurasidona (N=125), 160mg de lurasidona (N=121), 600mg de quetiapina XR (N=119), ou placebo (N=121). Todos os grupos tomaram a sua medicação diariamente, ao final da tarde acompanhando a refeição. Foi então avaliada a sonolência diurna com recurso à ESS.

Relativamente ao desenho dos estudos, Shamir et al. (24) apresenta um esquema *crossover*, enquanto os 4 estudos restantes (25–28) têm um esquema paralelo. Goder et al. (27) difere

dos demais pelo facto de ter um método *single blind*, enquanto os outros 4 estudos têm um método *double blind*.

Os 5 estudos incluíram um total de 607 participantes, sendo 199 do sexo feminino. Sublinha-se o facto de que grande parte da amostra se encontra em Loebel et al. (28) que, sendo um estudo multicêntrico, se destaca pelo elevado número de participantes.

Em termos de idades, 4 estudos apresentam intervalos de idades e 1 estudo apresenta uma idade média dos participantes. Loebel et al. (28) inclui participantes com idades entre os 18 e os 75 anos. Shamir et al. (24) inclui doentes entre os 24 e os 67 anos. Goder et al. (27) tem a faixa de idade mais curta, situando-se entre os 19 e os 44 anos. Tek et al. (26) inclui participantes entre os 18 e os 64 anos. Por fim Kumar et al. (25) tem uma média de idades situada nos 37,2 anos.

No estudo Goder et al. (27) 25 dos 26 participantes estavam internados, já no Loebel et al. (28) todos os pacientes estavam internados. De maneira contrária, nos restantes 3 estudos (24–26) os pacientes eram ambulatoriais. Em Kumar et al. (25) os pacientes estavam diagnosticados há menos de 1 ano, já em Loebel et al. (28) os pacientes tinham uma duração de doença superior a 1 ano e com uma exacerbação recente, menos de 2 meses.

Com exceção do estudo Goder et al. (27) que utilizou o CID-10, todos os restantes estudos (24–26,28) utilizaram o DSM para o diagnóstico de esquizofrenia.

Em relação aos *outcomes*, os estudos utilizaram diferentes ferramentas para os avaliar. Tal heterogeneidade inviabilizou uma análise quantitativa dos dados.

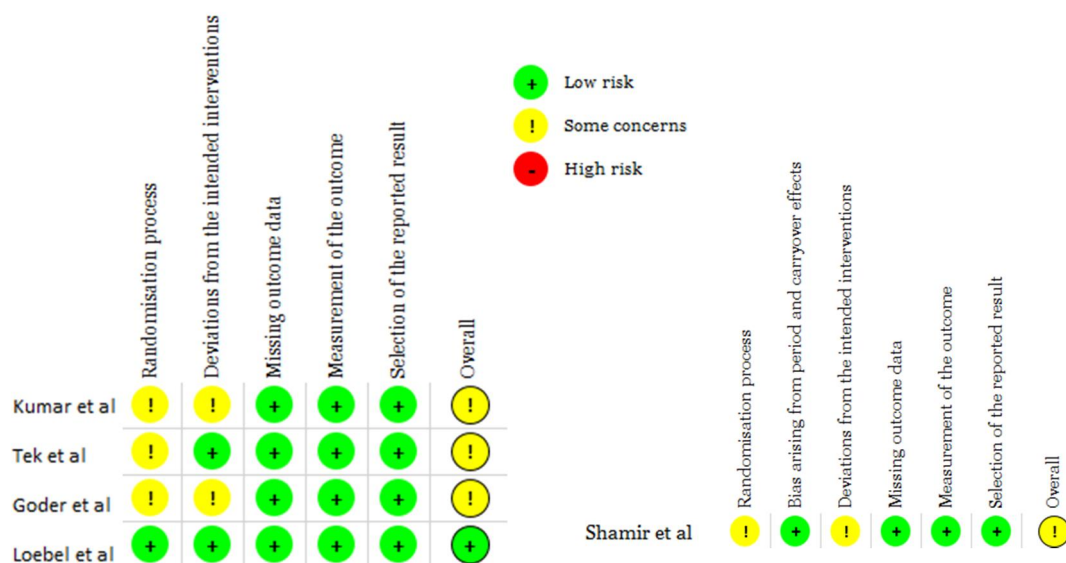
Dos ensaios analisados, 3 asseguraram a semelhança entre o grupo intervencionado e o grupo placebo no início do estudo. (25,26,28) Nos mesmos 3 artigos foram relatados os efeitos secundários das intervenções e as limitações apontadas ao estudo. A duração dos ensaios clínicos variou entre 2 e 8 semanas.

### **3.3. Risco de viés**

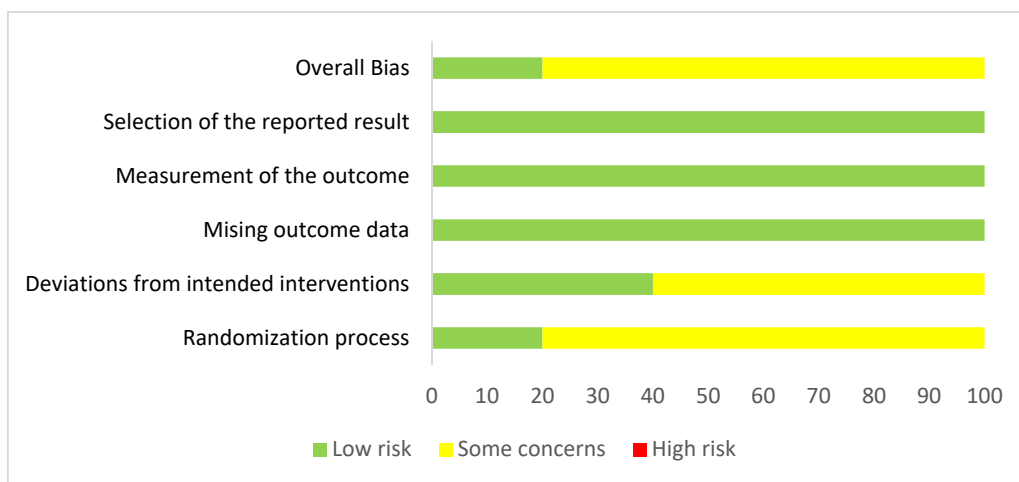
Viés é um erro sistemático do qual pode resultar uma sub ou sobrestimação do resultado de uma intervenção, e é por isso um componente essencial para uma revisão sistemática que estude o *outcome* de determinada intervenção. Na presente revisão foram utilizadas as ferramentas “*RoB 2 tool for crossover trials*” para o estudo *crossover* de um dos artigos, (24) e “*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*” para os restantes estudos incluídos na revisão. Estas ferramentas avaliam o risco em 5 domínios. Em cada

domínio o risco de viés dos estudos são classificados como “*low risk*”, “*some concerns*” ou “*high risk*”. (23)

A avaliação do risco de viés é apresentada abaixo, nas figuras 3 e nos gráficos 1 e 2. Durante este processo existiram situações em que o risco era duvidoso, seja por falta de informação descrita nos estudos ou pela descrição não ser suficientemente clara para diferenciar com total certeza entre baixo ou alto risco.

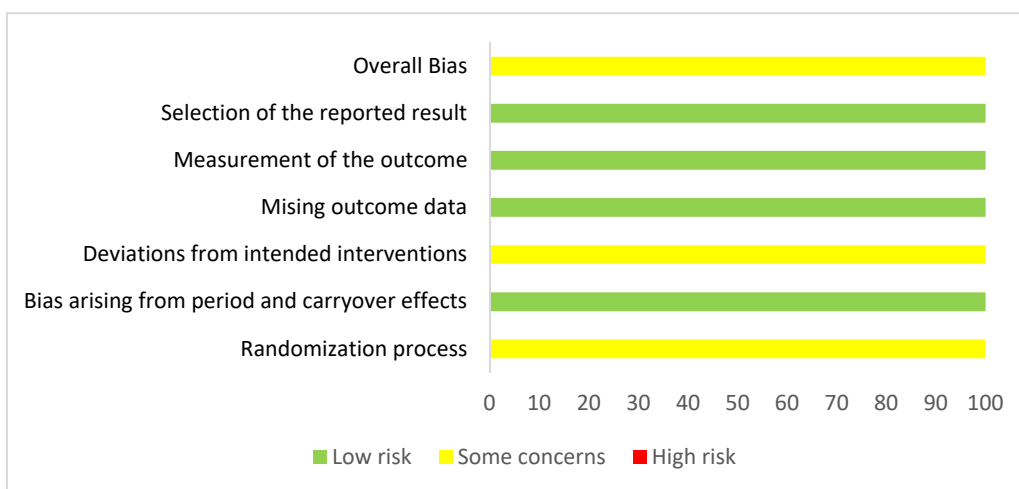


**Figura 3.** Avaliação dos diferentes domínios de risco de viés para cada um dos estudos incluídos



**Gráfico 1.** Avaliação do risco de viés - apresentada na forma de percentagem de 4 estudos

(Kumar et al., Tek et al., Goder et al., e Loebel et al.)



**Gráfico 2.** Avaliação do risco de viés (Shamir et al)

### 3.4. Outcomes

#### 3.4.1. Outcome primário

Todos os estudos têm como *outcome* principal o impacto da intervenção farmacológica no sono, fazendo uso de diferentes ferramentas para avaliar esse impacto, tanto através de dados objetivos como subjetivos. Alguns estudos analisaram apenas um *outcome*, enquanto outros tiveram sob análise outros *outcomes* secundários.

Shamir et al. (24) utilizou a actigrafia para avaliar a eficiência do sono como *outcome* primário. Verificou-se que a utilização de melatonina melhorou a eficiência do sono comparativamente com o placebo. A melhora foi mais significativa em doentes com baixa eficiência do sono.

Kumar et al. (25) fez uso de um questionário para avaliar diferentes aspetos relativos à funcionalidade do sono. Relativamente ao placebo, a melatonina melhorou significativamente a qualidade e profundidade do sono, reduziu os despertares noturnos e aumentou a duração do sono, sem prejudicar o despertar e o bem-estar matinal. Subjetivamente, a melatonina também reduziu de maneira significativa a latência do início do sono, aumentou o bem-estar ao acordar e melhorou o humor e o funcionamento diurno.

Tek et al. (26) utilizou a escala ISI para medir a severidade da insónia como *outcome* principal. O grupo da eszopiclona teve uma diminuição significativa na ISI em relação ao grupo placebo.

Goder et al. (27) usou polissonografia para avaliar o sono de ondas lentas e os fusos de sono, e a sua associação com a memória. O grupo que tomou olanzapina mostrou um aumento significativo no sono de ondas lentas e a uma diminuição na densidade dos fusos de sono.

Loebel et al. (28) fez uso da ESS para avaliar a sonolência diurna. Quetiapina XR 600mg foi associada a um aumento significativo da sonolência diurna, enquanto a lurasidona, tanto na dose de 80mg como na dose de 160mg, teve efeito similar ao placebo.

### 3.4.2. Outcomes secundários

A adicionar ao *outcome* primário avaliado, 3 dos estudos avaliaram ainda outros *outcomes*.

No estudo Tek et al. (26) os participantes que receberam eszopiclona tiveram uma melhora significativa no teste de memória, um dos componentes de *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB), tendo ainda reportado uma melhora no bem-estar geral e em problemas de concentração.

Em Goder et al. (27) foi avaliada a *performance* em testes neuropsicológicos que não mostraram diferença na memória entre o grupo intervencionado com olanzapina e o grupo placebo.

Em Loebel et al. (28) a quetiapina foi ainda associada a uma melhoria na agitação, avaliada pela escala *Positive And Negative Syndrome Scale – Excitement* (PANSS-EC), e piorou a capacidade funcional, avaliada pela ferramenta *Performance-Based Skills Assessment-Brief Version* (IPSA-B), algo que não se verificou no grupo placebo nem nos grupos da lurasidona.

## 4. Discussão

Nesta revisão sistemática procurou-se identificar potenciais tratamentos farmacológicos para as perturbações do sono na população com esquizofrenia. Para tal realizou-se uma pesquisa na base de dados PubMed na tentativa de encontrar os mais recentes estudos realizados nesta área. Para minimizar o risco de viés, a revisão seguiu rigorosos critérios metodológicos.

Em Shamir et al. (24) e Kumar et al. (25) a intervenção em estudo foi a melatonina, uma hormona produzida endogenamente, secretada pela glândula pineal num ritmo circadiano que promove o sono. Apesar das diferenças no *design* dos estudos, ambos revelaram efeitos benéficos no sono. O primeiro (24) demonstrou um benefício claro da melatonina na eficiência do sono. Acrescentou ainda que o benefício foi mais notório em doentes com distúrbio do sono mais grave. De acordo com os autores, este facto pode indicar a existência de um efeito teto, ou seja, que o sono a partir de uma certa qualidade não pode ser melhorado. Kumar et al. (25) demonstrou também que a melatonina pode ter um papel no tratamento da insónia em doentes com esquizofrenia. Além disso a melatonina foi associada a outros benefícios relacionados com a melhoria no sono, nomeadamente uma melhor sensação ao acordar e menos cefaleias que são associadas ao tratamento com antipsicóticos e hipnóticos. As conclusões destes ensaios convergem com as descritas em revisões prévias acerca da utilidade da melatonina no tratamento destes casos. Acontece que na esquizofrenia há uma diminuição da secreção endógena de melatonina, e como tal a administração de melatonina exógena parece ser útil para cobrir a falha verificada na produção. (29)

Tek et al. (26) investigou o uso de eszopiclona, um agonista dos recetores GABA, neurotransmissor associado às perturbações do sono na esquizofrenia. A intervenção mostrou ter sucesso no tratamento da insónia bem como uma melhoria no estado geral, na concentração e na memória. Apesar disso, o estudo não conseguiu provar o efeito na cognição, explicando que umas das razões para esse facto pode ser o intervalo de estudo relativamente curto. Assim, a eszopiclona aparece como um potencial tratamento para a insónia na esquizofrenia, mas sem impacto aparente na restante sintomatologia da doença, tal como descrito em literatura anterior. (30)

Um dos ensaios (27) estudou a utilização da olanzapina, um antipsicótico atípico que provou aumentar o sono de ondas lentas e simultaneamente diminuir a densidade dos *sleep spindles*. Estes dois resultados mostraram ter efeitos contrários na memória, e por isso os autores sugerem que a olanzapina não parece ser o tratamento ideal para melhorar o sono

e a memória simultaneamente em doentes com esquizofrenia. Apesar disso o tratamento mostrou eficácia em melhorar a indução e manutenção do sono na população em estudo. O aumento do sono de ondas lentas justifica essa melhoria, já que a diminuição desse tipo de sono é uma das características associadas às perturbações do sono nos doentes com esquizofrenia. (20)

Também Loebel et al. (28) estudou antipsicóticos atípicos, neste caso a lurasidona em duas posologias e a quetiapina XR, e avaliou a sonolência diurna associada a esses fármacos. Os resultados obtidos foram díspares para os dois antipsicóticos, sendo que a lurasidona foi associada a redução da sonolência diurna, ao contrário da quetiapina que foi associada a um aumento da sonolência. Os autores sugerem ainda que essa sonolência pode impactar os *outcomes* funcionais e cognitivos, com diminuição da agitação e agravamento na capacidade funcional no grupo da quetiapina. Estes achados corroboram o que já havia sido descrito em outras revisões acerca da diversidade dos efeitos sedativos dos antipsicóticos. O uso destes fármacos em monoterapia ou aliados a outros agentes tornou-se numa das estratégias preferidas de muitos psiquiatras para tratar doentes esquizofrénicos com problemas de sono, no entanto os efeitos secundários a eles associados devem ser tidos em conta. (14)

No que diz respeito aos efeitos adversos, estes variam com os tipos de intervenções. Dois estudos não apresentaram dados acerca dos efeitos adversos. (24,27) Um dos estudos que testou o uso de melatonina (25) revelou que a intervenção está associada a um espectro de benefícios clínicos relacionados com a melhor qualidade do sono sem causar efeitos sedativos. O estudo com eszopiclona (26) relatou alguns efeitos adversos da intervenção, apesar de pouco significativos, nomeadamente sedação, ansiedade, boca seca e enxaqueca. Já num dos estudos que avaliou a intervenção com antipsicóticos atípicos (28) os efeitos adversos foram mais marcados, estando a lurasidona associada a acatisia, parkinsonismo, náusea e sonolência. Por sua vez a quetiapina causou tontura, sonolência, boca seca, obstipação, aumento de peso, artralgias e infeções do trato respiratório superior. Os antipsicóticos atípicos, apesar de uma melhoria nos efeitos adversos face aos típicos, continuam a causar efeitos adversos significativos. Já a melatonina e a eszopiclona revelaram menos problemas associados. Este parâmetro deverá ser alvo de ponderação no momento de decisão clínica.

De salientar que apesar do número limitado de artigos, a revisão analisou intervenções que englobam diversos grupos de fármacos. A análise individualizada de cada estudo permite concluir que as intervenções analisadas podem ser possíveis tratamentos para o problema apresentado, no entanto é de notar que os *outcomes* secundários e os efeitos adversos têm

grande variação entre as várias intervenções. A melatonina aparece assim como uma hipótese de tratamento que não apresenta efeitos secundários de destaque e inclusive associada a efeitos benéficos no humor e funcionalidade. A eszopiclona também se mostra eficaz no tratamento da insónia com alguns efeitos adversos associados. Os antipsicóticos são um grupo com um grau de eficácia mais heterogéneo, uma vez que o grau de sedação varia bastante entre cada fármaco, estando também associados a efeitos adversos mais marcados. Todos estes aspetos deverão ser tidos em conta pelos clínicos no momento de decisão terapêutica, para melhor adequar o tratamento ao doente em causa.

Na análise epidemiológica, destaca-se o número bastante superior de participantes do sexo masculino. Tal facto pode ser explicado pela prevalência ligeiramente superior no sexo masculino e por estes terem um curso da doença mais severa. Ressalva-se no entanto a possibilidade de um enviesamento na seleção dos participantes.

As evidências incluídas nesta revisão admitiram algumas limitações, nomeadamente a duração curta dos ensaios, o tamanho curto da amostra(24–27), a utilização de métodos subjetivos para medir o outcome (25,26,28), e ainda a utilização de doses fixas de tratamento (24,26–28), o que não é compatível com o estabelecimento de uma dose ótima.

A revisão deparou-se com algumas dificuldades a começar pela relativa escassez de ensaios nesta área. Tal pode advir do facto de ter sido usada apenas uma base de dados para a pesquisa e como tal terem escapado alguns ensaios que poderiam ter sido integrados e complementar esta revisão. Além disso, heterogeneidade das ferramentas usadas para medir os *outcomes* limita também a análise sistemática do tema e inviabiliza uma eventual análise quantitativa da informação.



## **5. Conclusões**

As bases fisiopatológicas da relação entre esquizofrenia e perturbações do sono não estão definidas, existindo ainda espaço para investigações futuras nessa área.

Apesar da escassez de evidência não permitir formular recomendações clínicas, os ensaios analisados mostraram um leque de terapêuticas farmacológicas – melatonina, eszopiclona, olanzapina, lurasidona e quetiapina – com potencial para se tornarem opções válidas no tratamento de distúrbios do sono na população com esquizofrenia.

Dada a elevada prevalência destes distúrbios, é importante que nos próximos anos haja uma contínua investigação neste tema, com vista a estabelecer guias de diagnóstico e tratamento concretos que possam ser aplicados no seguimento clínico destes doentes.

Recomenda-se investigação futura nesta área para aumentar o conhecimento naquele que é um problema importante na esquizofrenia.



## Bibliografia

1. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1(November).
2. WHO. *The Global Burden of Disease 2004.* Geneva: World Health Organization; 2008.
3. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30(1):67–76.
4. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
5. Somaiya M, Grover S, Avasthi A, Chakrabarti S. Changes in cost of treating schizophrenia: Comparison of two studies done a decade apart. *Psychiatry Res* [Internet]. 2014;215(3):547–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.01.013>
6. Weinberger DR. On the Plausibility of “The Neurodevelopmental Hypothesis” of Schizophrenia. Vol. 14, *Neuropsychopharmacology.* 1996. p. 1S-11S.
7. Carpenter WT, Strauss JS, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part I. Use of signs and symptoms for the identification of schizophrenic patients. *Schizophr Bull.* 1974;(11):37–49.
8. World Health Organization. (2004). *ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision, 2nd ed.* World Health Organization.
9. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennett M, Dickinson D, Goldberg RW, et al. The 2009 Schizophrenia PORT Psychosocial Treatment Recommendations and Summary Statements. *Schizophr Bull.* 2010;36(1):48–70.
10. Crespo-Facorro B, Bernardo M, Argimon JM, Arrojo M, Bravo-Ortiz MF, Cabrera-Cifuentes A, et al. Eficacia, eficiencia y efectividad en el tratamiento multidimensional de la esquizofrenia: proyecto Rethinking. *Rev Psiquiatr Salud Ment* [Internet]. 2017;10(1):4–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.09.001>
11. Sultana M. Physical Health Monitoring of Patients With Schizophrenia. *Castration Complex What is So Nat About Sex.* 2018;(August):1–181.

12. Cohen CI, Meesters PD, Zhao J. New perspectives on schizophrenia in later life: implications for treatment, policy, and research. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2015;2(4):340–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00003-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00003-6)
13. Dong M, Lu L, Zhang L, Zhang YS, Ng CH, Ungvari GS, et al. Quality of Life in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Comparative Studies. *Psychiatr Q*. 2019;90(3):519–32.
14. Kamath J, Viridi S, Winokur A. Sleep Disturbances in Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2015;38(4):777–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2015.07.007>
15. Cosgrave J, Wulff K, Gehrman P. Sleep, circadian rhythms, and schizophrenia: where we are and where we need to go. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(3):176–82.
16. Kaskie RE, Graziano B, Ferrarelli F. Schizophrenia and sleep disorders: links, risks, and management challenges. *Nat Sci Sleep*. 2017;9:227–39.
17. Waite F, Myers E, Harvey AG, Espie CA, Startup H, Sheaves B, et al. Treating Sleep Problems in Patients with Schizophrenia. *Behav Cogn Psychother*. 2016;44(3):273–87.
18. Klingaman EA, Palmer-Bacon J, Bennett ME, Rowland LM. Sleep Disorders Among People With Schizophrenia: Emerging Research. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(10).
19. Waite F, Evans N, Myers E, Startup H, Lister R, Harvey AG, et al. The patient experience of sleep problems and their treatment in the context of current delusions and hallucinations. *Psychol Psychother Theory, Res Pract*. 2016;89(2):181–93.
20. Benson KL. Sleep in Schizophrenia Pathology and Treatment. *Sleep Med Clin* [Internet]. 2015;10(1):49–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2014.11.001>
21. Waite F, Sheaves B, Isham L, Reeve S, Freeman D. Sleep and schizophrenia: From epiphenomenon to treatable causal target. *Schizophr Res* [Internet]. 2020;221:44–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.11.014>
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
23. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A

- revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366.
24. Shamir E, Laudon M, Barak Y, Anis Y, Rotenberg V, Elizur A et al. Melatonin Improves Sleep Quality of Patients With Chronic Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2000;61(5):373-377.
  25. Kumar PNS, Andrade C, Bhakta SG, Singh NM. Melatonin in schizophrenic outpatients with insomnia: A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(2):237-41.
  26. Tek C, Palmese LB, Krystal AD, Srihari VH, DeGeorge PC, Reutenauer EL, et al. The impact of eszopiclone on sleep and cognition in patients with schizophrenia and insomnia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* [Internet]. 2014;160(1-3):180-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.002>
  27. Göder R, Fritzer G, Gottwald B, Lippmann B, Seeck-Hirschner M, Serafin I, et al. Effects of olanzapine on slow wave sleep, sleep spindles and sleep-related memory consolidation in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2008;41(3):92-9.
  28. Loebel AD, Siu CO, Cucchiaro JB, Pikalov AA, Harvey PD. Daytime sleepiness associated with lurasidone and quetiapine XR: Results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. *CNS Spectr*. 2014;19(2):197-205.
  29. Duan C, Jenkins ZM, Castle D. Therapeutic use of melatonin in schizophrenia: A systematic review. *World J Psychiatry*. 2021;11(8):463-76.
  30. Kishi T, Inada K, Matsui Y, Iwata N. Z-drug for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* [Internet]. 2017;256:365-70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.063>



## **Anexos**

### **Anexo 1 – critérios de diagnóstico de DSM-5 – Esquizofrenia**

Critério 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 catatónico. 5.Sintomas negativos (i.e., expressão emocional diminuída ou abolida)

Critério B. Por período significativo de tempo desde o aparecimento da perturbação, 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, académico ou profissional)

Critérios 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 satisfaçam o Critério A (i.e., sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de sintomas prodrómicos ou residuais. Durante esses períodos prodrómicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas listados no Critério A presentes de forma atenuada (p. ex., crenças esquisitas, experiências perceptivas incomuns).

Critério D. Perturbação esquizoafetiva e perturbação depressiva ou perturbação bipolar com características psicóticas são excluídas porque: 1) não ocorreram episódios depressivos maiores ou maníacos concomitantemente com os sintomas da fase ativa, ou 2) se os episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, a sua duração total foi breve em relação aos períodos ativo e residual da doença.

Critério E. A perturbação não pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica.

Critério F. Se há história de perturbação do espectro autista ou de uma perturbação da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é realizado somente se presença de delírios ou alucinações proeminentes, além dos demais sintomas de esquizofrenia, estando também presentes pelo menos um mês (ou menos, se tratados com sucesso).

## **Anexo 2 – critérios de diagnóstico de CID-10 – Esquizofrenia**

Pelo menos um dos sintomas do item (1) ou pelo menos dois dos sintomas do item (2) devem estar presentes durante a maior parte do tempo de um episódio psicótico, durando pelo menos um mês (ou pelo menos algum tempo se presentes durante maior parte do dia).

(1) Pelo menos um dos seguintes: a) Eco, inserção, bloqueio ou difusão do pensamento. b) Delírios de controlo, influência ou passividade, claramente relacionados com movimentos do corpo ou dos membros ou com pensamentos, ações ou sensações específicas; percepção delirante. c) Alucinações auditivas na forma de comentário contínuo sobre o comportamento do doente ou dialogando entre si ou vindas de alguma parte do corpo. d) Delírios persistentes de outros tipos, culturalmente incompreensíveis (ex., ser capaz de controlar o tempo ou entrar em comunicação com seres alienígenas).

(2) Ou pelo menos dois dos seguintes: e) Alucinações persistentes em qualquer modalidade, que ocorram quotidianamente durante pelo menos um mês, quando acompanhadas por delírios (que podem ser fugazes ou formados) sem conteúdo afetivo claro ou quando acompanhadas por ideias sobrevalorizadas persistentes. f) Neologismos, quebras ou interpolação no curso do pensamento, resultando em incoerência ou fala irrelevante. g) Comportamento catatónico, tal como excitação, postura inadequada ou flexibilidade cética, negativismo, mutismo e estupor. h) Sintomas "negativos" como apatia marcada, escassez de fala e embotamento ou incongruência de respostas emocionais (deve estar claro que estas não são devidas a depressão ou medicação neuroléptica).

### **Anexo 3 – Estratégia de pesquisa**

Apresenta-se abaixo a estratégia de pesquisa utilizada na base de dados PubMed. Esta pesquisa foi realizada no dia 21/09/2021 e obteve 59 resultados.

```
("sleep wake disorders"[MeSH Terms] OR ("sleep"[All Fields] AND "wake"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "sleep wake disorders"[All Fields] OR ("sleep"[All Fields] AND "disturbances"[All Fields]) OR "sleep disturbances"[All Fields]) AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields] OR "schizophrenias"[All Fields] OR "schizophrenia s"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (english[Filter] OR portuguese[Filter]) AND (2000:2021[pdat]))
```

**Anexo 4 – Tabela resumo das características dos RCT's**

<b>Estudo Ano Duração</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Crítérios de diagnóstico</b>	<b>Participantes Idade</b>	<b>Intervenção em estudo</b>	<b>Outcomes avaliados (Ferramentas)</b>	<b>Resultados</b>	<b>Efeitos adversos</b>	<b>Limitações</b>
Shamir et al. 2000 7 Semanas	Randomized Double blind Crossover	Esquizofrenia (DSM-IV) Insónia (DSM-IV)	19 Participantes  24-67 Anos	Melatonina 2 mg	Eficiência do sono (Actigrafia)	- Melhor eficiência do sono	Não relatados	Não relatadas
Kumar et al. 2007 2 Semanas	Randomized Double blind Controlled	Esquizofrenia (DSM-IV) Insónia inicial (latência do sono > 30 minutos)	40 Participantes  37,2 Anos – media de idades	Melatonina 3-12 mg	Funcionalidade do sono (Questionário)	- Melhor qualidade e profundidade do sono - Diminuição dos despertares noturnos - Aumento da duração do sono - Redução da latência do início do sono - Aumento do bem-estar ao acordar - Melhor o humor, e melhor funcionamento diurno	Menos enxaquecas matinais no grupo da melatonina	- Estudo paralelo e não crossover - Falta de obtenção dos níveis de serotonina - Não foram estudados os hábitos de sono dos pacientes - Não foram efetuadas medidas objetivas do sono - Não foi formalmente avaliada a psicopatologia - Não se estabeleceu dose ótima - Amostra modesta - Duração curta do tratamento

**Anexo 4 – Tabela resumo das características dos RCT's**

<b>Estudo Ano Duração</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Crítérios de diagnóstico</b>	<b>Participantes Idade</b>	<b>Intervenção em estudo</b>	<b>Outcomes avaliados (Ferramentas)</b>	<b>Resultados</b>	<b>Efeitos adversos</b>	<b>Limitações</b>
Tek et al. 2014 8 Semanas	Randomized Double blind Controlled	Esquizofrenia (DSM-IV) Insónia (ISI > 10)	36 Participantes  18 – 64 Anos	Eszopiclona 3 mg	ISI MATRICS	- Diminuição do ISI - Melhora da concentração e do bem-estar geral - Melhor desempenho no teste de memória	Sedação Ansiedade Boca seca Enxaqueca	- Duração breve do estudo - Limitação a dados subjetivos dos estudos - Tamanho limitado da amostra
Goder et al. 2008 3 Semanas	Randomized Single blind	Esquizofrenia (ICD-10)	26 Participantes  19 – 44 Anos	Olanzapina 10 mg	Polissonografia PSQI	- Aumento do sono de ondas lentas - Diminuição da densidade dos <i>sleep spindle</i> - Sem diferença na memória	Não relatados	Não relatadas
Loebel et a. 2014 6 Semanas	Randomized Double blind Controlled	Esquizofrenia (DSM-IV)	486 Participantes  18 – 75 Anos	Lurasidona 80 mg Lurasidona 160 mg Quetiapina XR 600 mg	ESS PANS-EC UPSA-B	- Quetiapina foi associada a aumento da sonolência diurnal - Quetiapina foi associada a melhoria na agitação e agravamento da capacidade funcional	Lurasidona acatisia, parkinsonismo, náusea, sonolência, tontura Quetiapina tontura, sonolência, boca seca, obstipação, infecções do trato respiratório	- Doses fixas - Possível imprecisão pelo uso da ESS - Falta de poder estatístico